

Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

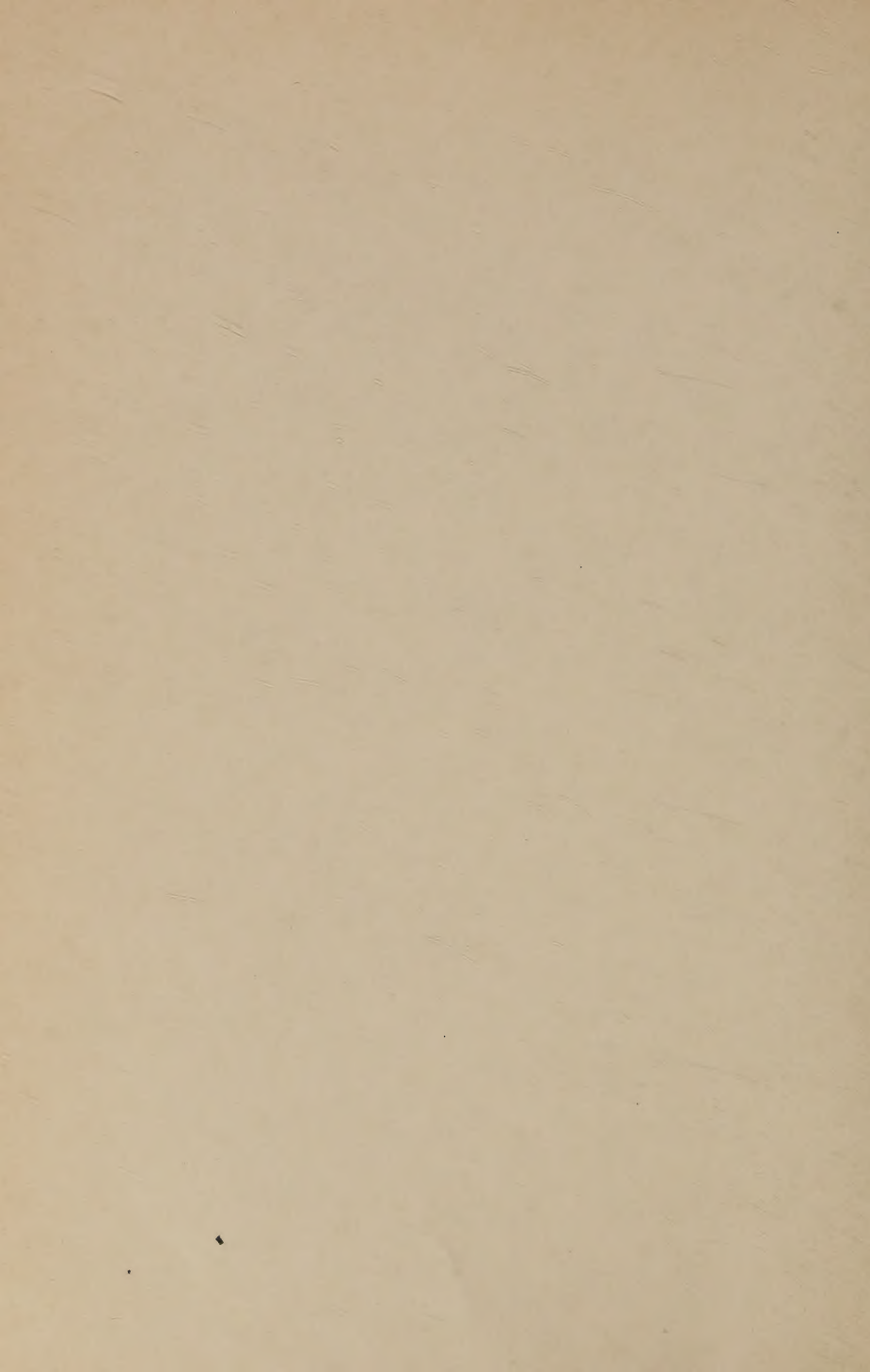
**HISTOLOGISCHE, ENZYMHISTOCHEMISCHE UND
ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTER-
SUCHUNGEN ZUR PATHOGENESE DER
MUSKELVERÄNDERUNGEN NACH NEUREKTOMIE
BEI WACHSENDEN SCHWEINEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Kaufmann
Tierarzt aus Darmstadt
Berlin 1984
Journal-Nr. 1175



Aus dem Institut für Veterinär-Pathologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin der
Freien Universität Berlin

HISTOLOGISCHE, ENZYMHISTOCHEMISCHE UND ELEKTRONEN-
MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR PATHOGENESE DER
MUSKELVERÄNDERUNGEN NACH NEUREKTOMIE BEI
WACHSENDEN SCHWEINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Wolfgang Kaufmann
Tierarzt aus Darmstadt

Berlin 1984
Journal-Nr. 1175

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher: Prof. Dr. F. Hörchner
Referent : Prof. Dr. K. Dämmrich
Korreferent : Prof. Dr. K.-D. Budras

Tag der Promotion: 28. Mai 1984

Meinem Vater gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. E I N L E I T U N G	8
B. S C H R I F T T U M	9
1. Entwicklung und Wachstum der quergestreiften Muskulatur	9
1.1. Das radiäre Wachstum	9
1.2. Das longitudinale Wachstum	11
1.3. Faservermehrung	11
1.4. Differenzierung zu Fasertypen	13
2. Der Einfluß des Nervens auf die Entwicklung, Differenzierung und Erhaltung der strukturellen Eigenschaften der Muskelfaser	19
2.1. Innervation der Muskelfaser	19
2.2. Einfluß des Nervens auf die Kontraktionszeit	21
2.3. Einfluß des Nervens auf die Myosinstruktur	22
2.4. Einfluß des Nervens auf die biochemische Faserdifferenzierung	23
2.5. Einfluß des Nervens auf die histochemische Faserdifferenzierung	24
2.6. Der neurotrophe Einfluß des Nervens	26
2.7. Muskelentwicklung ohne neurogenen Einfluß	27
3. Morphologische Befunde in quergestreifter Muskulatur nach experimenteller Denervation	29
3.1. Veränderungen im Faserkaliber von Muskeln adulter Tiere	29
3.2. Gewichtsverlust	31
3.3. Ausprägung der Atrophie	31
3.4. Ausprägung der Atrophie in der wachsenden Skelettmuskulatur des Schweines	33
3.5. Ausmaß der Muskelatrophie	33
3.6. Veränderungen im Faserkaliber und Gewicht des noch wachsenden Muskels	35
3.7. Spezifische Reaktion der Muskelfasertypen	36
3.8. Reaktion der Muskelfasertypen in der postnatalen Wachstumsperiode	39

3.9.	Histologische und ultrastrukturelle Veränderungen der Faserstruktur nach experimenteller Denervation	40
3.9.1.	Myofibrillen	40
3.9.2.	Zellkerne	43
3.9.3.	Satellitenzellen	45
3.9.4.	Satellitenzellen im wachsenden, denervierten Muskel	47
3.9.5.	Mitochondrien	48
3.9.6.	Das sarkotubuläre System	49
3.9.7.	Das sarkotubuläre System im wachsenden, denervierten Muskel	52
3.9.8.	Das Sarkolemm	52
3.9.9.	Das lysosomale System	54
3.9.10.	Degeneration denervierter Muskelfasern	56
3.9.11.	Reaktionen des Binde- und Fettgewebes	58
3.10.	Histochemische und biochemische Alterationen der Muskelfasern nach experimenteller Denervation	59
3.10.1.	Enzyme des aeroben und anaeroben Metabolismus	59
3.10.2.	Glykogengehalt	62
3.10.3.	Targetfasern	63
3.10.3.1.	Struktur	63
3.10.3.2.	Pathogenese	65
3.10.4.	Weitere histochemisch erkennbare Struktur-anomalien der denervierten Muskulatur	66
3.10.4.1.	'Small angular fibers'	66
3.10.4.2.	Fasern mit sarkoplasmatischen Massen	66
3.10.4.3.	Fasern mit tubulären oder mitochondrialen Aggregaten	66
3.10.4.4.	'Moth eaten fibers'	67
3.10.4.5.	Vakuolisierte Muskelfasern	67

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	68
1. Tiermaterial	68
2. Versuchsanordnung	68
3. Untersuchungsgang	69
3.1. Gewichtsbestimmungen der Muskulatur	70
3.2. Histologische Untersuchungsmethoden	70
3.3. Enzymhistochemische Untersuchungsmethoden	71
3.4. Elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden	72
3.5. Histometrische Untersuchungsmethoden	72
3.5.1. Bestimmung der Faserqualität	72
3.5.2. Bestimmung der Faserquerschnittsflächen (Fasergröße)	73
4. Untersuchungsergebnisse	75
4.1. Gewichtsbestimmungen	75
4.1.1. Lebendgewichte	75
4.1.2. Gewicht der Schenkelmuskulatur	75
4.1.2.1. Gewichtsentwicklung der Kontrolltiere	75
4.1.2.2. Gewichtsentwicklung der Versuchstiere im Vergleich mit den Kontrolltieren	77
a) operierte Schenkelseite	77
b) nichtoperierte Schenkelseite	77
4.1.3. Gewichtsentwicklung der Einzelmuskeln	80
4.1.3.1. Kontrolltiere	80
a) M. semitendinosus	80
b) M. biceps femoris	81
c) M. semimembranosus	82
4.1.3.2. Versuchstiere	83
4.1.3.2.1. Gewichtsentwicklung der denervierten Seite	83
a) M. semitendinosus	83
b) M. biceps femoris	85
c) M. semimembranosus	87
4.1.3.2.2. Gewichtsentwicklung der nichtoperierten Schenkelseite	89
a) M. semitendinosus	89
b) M. biceps femoris	89
c) M. semimembranosus	90

4.2.	Histometrische Untersuchungen	91
4.2.1.	Entwicklung der Faserquerschnittsflächen der innervierten Muskeln	91
4.2.1.1.	Typ II - Fasern	91
4.2.1.2.	Typ I - Fasern	93
4.2.2.	Entwicklung der Faserquerschnittsflächen der denervierten Muskeln	95
4.2.2.1.	denervierte Typ II-Fasern (Altersgruppe 1)	95
4.2.2.2.	denervierte Typ I-Fasern (Altersgruppe 1)	96
4.2.2.3.	denervierte Muskelfasern der Altersgruppen 2 und 3 ('keine Typidentifizierung')	97
4.3.	Enzymhistochemische Untersuchungen	108
4.3.1.	Entwicklung der Faserqualität der intakten Muskeln	108
4.3.1.1.	Kontrolltiere	108
	a) M. semitendinosus	108
	b) M. biceps femoris	109
	c) M. semimembranosus	110
4.3.1.2.	Versuchstiere	111
	a) M. semitendinosus der intakten, rechten Seite	111
	b) M. biceps femoris der intakten, rechten Seite	111
	c) M. semimembranosus der intakten, rechten Seite	112
4.3.1.3.	Fasertypengruppierung	116
4.3.2.	Faserqualität der denervierten Muskeln	117
4.3.2.1.	Faserqualität der denervierten Muskeln 20 - 22 Tage nach Denervation (Altersgruppe 1)	120
	a) SDH-Reaktion	120
	b) ATPase-Reaktion	121
4.3.2.2.	Faserqualität der denervierten Muskeln 41 - 43 Tage nach Denervation (Altersgruppe 2)	122
	a) SDH-Reaktion	122
	b) ATPase-Reaktion	124
4.3.2.3.	Faserqualität der denervierten Muskeln 82 - 84 Tage nach Denervation (Altersgruppe 3)	125

	a) SDH-Reaktion	125
	b) ATPase-Reaktion	126
4.4.	Histologische Untersuchungen	136
4.4.1.	Histologische und pathologisch-histologische Befunde der innervierten Kontrollmuskeln	136
4.4.1.1.	Normalstruktur	136
4.4.1.2.	Degenerative Faser Veränderungen	137
4.4.2.	Pathologisch-histologische Befunde der denervierten Muskeln	141
4.4.2.1.	Atrophie der denervierten Muskelfasern	141
4.4.2.2.	Alterationen der Myofibrillenstruktur denervierter Muskelfasern	143
4.4.2.3.	Veränderungen der Form, Struktur und Lage von Muskelzellkernen denervierter Muskeln	152
4.4.2.4.	Reaktionen des Faserinterstitiums denervierter Muskeln	153
4.5.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen	158
4.5.1.	Elektronenmikroskopische Befunde der denervierten Muskeln	158
4.5.1.1.	Der myofibrilläre Apparat	158
4.5.1.2.	Zellkernstrukturen	163
	a) Muskelzellkerne	163
	b) Satellitenzellen	166
4.5.1.3.	Mitochondrien	167
4.5.1.4.	Das sarkotubuläre System	170
4.5.1.5.	Das Sarkolemm	174
4.5.1.6.	Golgiapparat und Lysosomen	175
4.5.1.7.	Sarkoplasmatische Granula	177
D.	D I S K U S S I O N	180
E.	Z U S A M M E N F A S S U N G	207
F.	S U M M A R Y	209
G.	B I L D T E I L	212
H.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	227

A. EINLEITUNG

Der neuronale Einfluß ist essentiell für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Faserstruktur und die Funktion des Skelettmuskels. Fehlende Innervation führt zur Skelettmuskelatrophie.

In dieser Arbeit interessiert insbesondere die Frage, in welcher Form und in welchem Ausmaß sich die neurale Atrophie am schnell wachsenden Muskel des Fleischschweines entwickelt.

Entsprechend dieser Fragestellung waren die Untersuchungen auf die Gewichtsentwicklung der denervierten Muskeln, sowie auf die Erfassung der Fasergrößen und enzymhistochemischen Faserqualitäten ausgerichtet. Da die neurogene Atrophie von Skelettmuskeln nicht nur eine einfache Atrophie ist, sondern mit erheblicher struktureller Desorganisation der Fasern einhergeht, wurden diese Veränderungen in der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung besonders berücksichtigt.

Die Entwicklung der Veränderungen wurde am *M. semitendinosus*, *M. biceps femoris* und *M. semimembranosus* 20-22, 41-43 und 82-84 Tage nach der Denervation untersucht.

B. SCHRIFTTUM

Um die Vorgänge zu verstehen, die sich nach einer experimentellen Denervation in der noch wachsenden Skelettmuskulatur einstellen, erscheint ein Überblick zur Entwicklung und zum Wachstum der quergestreiften Muskulatur sinnvoll.

Insbesondere interessieren die Frage der Größenzunahme bzw. der Vermehrung der Muskelfasern und der Differenzierung zu Fasertypen. Darüber hinaus soll die Bedeutung einer intakten nervösen Versorgung für die Muskelfaserentwicklung und Aufrechterhaltung der Faserstruktur dargestellt werden.

1. Entwicklung und Wachstum der quergestreiften Muskulatur

Die Muskelfasern entwickeln sich embryonal aus Haufen spindelförmiger Zellen, den primitiven Muskelzellen bzw. Myoblasten. Diese vermehren sich mitotisch und verlängern sich zu vielkernigen Zellen, den Myozyten. Während die unizelluläre Theorie zur Entstehung der Muskelfasern die Bildung der Myozyten als eine Folge amitotischer Kernteilungsvorgänge ansieht, werden von der heute als gültig anerkannten multizellulären Theorie die Myozyten nach einer Myoblastenfusion gebildet (ADAMS, 1975; SCHRÖDER, 1982). Für diesen Differenzierungsschritt sind sog. "kritische" Mitosen der Myoblasten notwendig, in denen sie zur Fusion programmiert werden und ihre mitotische Teilungsfähigkeit verlieren (ISHIKAWA et al., 1968). Mit einsetzender Myofibrillogenese differenzieren sich die Myozyten zu Myotuben.

1.1. Das radiäre Wachstum

Das radiäre Wachstum wird wesentlich durch die Myofibrillogenese bestimmt. Die Myofibrillenvermehrung findet zunächst im peripheren Zytoplasmasaum um die zentral angeordneten, deutliche Kernkörperchen aufweisenden Muskelzellkerne statt (ARMBRUSTMA-

CHER, 1978; DAVID, 1967). Während der weiteren fetalen Entwicklung vermehren sich die Myofibrillen auf zwei Wegen: zum einen findet eine Myofibrillenaufspaltung ("splitting"), zum anderen eine Neubildung ("de-novo-synthesis") statt (TOMANEK, 1976). An Muskelquerschnitten beobachtet man mehr und mehr bündelartige Anordnungen der Myofibrillen in der Muskelzelle, die von COHNHEIM (1865) zuerst beobachtet und von KÖLLIKER (1867, zit. nach SCHRÖDER, 1982) als Fibrillenbündel erkannt wurden. Dieses Erscheinungsbild der Muskulatur wird heute auch als COHNHEIM'sche Felderung angesprochen (ADAMS, 1975; SCHRÖDER, 1982). Die wachsende Vermehrung der Myofibrillen führt schließlich zu einer dichten Bepackung des Sarkoplasmas und stellt den wesentlichen Prozeß in der Kaliberzunahme der Skelettmuskelfaser dar (TOMANEK, 1976). Nach Aggregation der Myofilamente zu Myofibrillen und Ausbildung der Z-Bänder wird die charakteristische Querstreifung der Skelettmuskulatur zuerst in den peripheren Zonen des Myotubus erkennbar (FISCHMAN und ZAK, 1971). Parallel zur fortschreitenden Myofibrillogenese wandern die zunächst zentral gelegenen Zellkerne in die Peripherie der Muskelzelle und ordnen sich subsarkolemmal an. Die Untersuchungen von CAMPION et al. (1978) an der Muskulatur von Schweinefeten zeigen eine Zunahme der myonukleären Population während des fetalen Wachstums, die sie als Folge einer direkten Inkorporation von Satellitenzellen interpretieren. Auch während des postnatalen Wachstumsprozesses stellt SWATLAND (1977) eine Zunahme der Muskelfaserzellkerne im Skelettmuskel des Schweines fest. Nach seinen Untersuchungen erreicht ihre Zahl ein Maximum am 80. Lebens- tag. Die Zunahme der Zellkerne steht in enger Beziehung mit der Zunahme der mittleren Faserquerschnittsfläche. Als Quelle für die Akkumulation wird auch von SWATLAND (1977) die mitotische Aktivität der Satellitenzellen diskutiert, die von MAURO (1961) zuerst am Skelettmuskel des Frosches und von MUIR (1970) auch beim Schwein beschrieben wird. Übereinstimmend mit CAMPION et al. (1978) und SWATLAND (1977) sehen auch weitere Autoren die Satellitenzellen als Reservoir für die Muskelzellkernvermehrung während des radiären und longitudinalen Muskelfaserwachstums an (ALLBROOK et al., 1971; MAURO, 1970; MOSS und LEBLOND, 1971),

deren nach mitotischer Aktivität gebildete Tochterzellen mit der Muskelfaser fusionieren. Parallel zu diesem Wachstumsprozeß nimmt die Zahl der Satellitenzellen von ca. 20% (neonatal) auf ca. 2-4% (adult) der Muskelkernpopulation während des postnatalen Wachstums ab (McGEACHIE und ALLBROOK, 1978). Ein gewisses Potential von undifferenzierten Satellitenzellen bleibt den Muskelfasern als teilungsfähiges Reservematerial ein Leben lang erhalten (KRSTIC, 1978).

1.2. Das longitudinale Wachstum

Mit Auftreten des Z-Bandes wachsen die Myofilamente unter Bildung neuer Myofibrillen in die Länge; neue Sarkomere werden organisiert (STROMER et al., 1969). Das Längenwachstum des Muskels erfolgt überwiegend im Bereich der Muskelsehnenverbindung, jedoch finden sich auch experimentelle Hinweise auf eine im Innern der Muskelfaser stattfindende Sarkomerneogenese (TOMANEK, 1976). Für das Schwein kalkuliert SWATLAND (1978) eine Wachstumsrate von einem Sarkomer pro 20 Minuten. Seine Versuchsergebnisse stammen von 34 Schweinen im Alter zwischen 10 und 304 Tagen aus dem M. sartorius und dem M. peroneus longus. Grundlage dieser Untersuchungen sind Ergebnisse von HEGARTY et al. (1973), die für das Schwein eine durchschnittliche Länge eines Sarkomers von 2,5 μm feststellen. Wesentlich erscheint dabei die Aussage von HEGARTY et al. (1973), daß sich während des postnatalen Wachstums die Länge der Sarkomere nicht ändert, sondern konstant bleibt. Diese Autoren weisen jedoch darauf hin, daß ihre Untersuchungsmethodik nicht für PSE-Fleisch anwendbar ist, da bei diesem größere Differenzen zu dem obigen Wert gemessen werden.

1.3. Faservermehrung

Über hyperplastisches Muskelfaserwachstum in den embryonalen und postnatalen Wachstumsphasen werden in der Literatur unter-

schiedliche, z.T. kontroverse Beobachtungen publiziert. SCHRÖDER (1982) weist auf zwei Hypothesen zur Faservermehrung hin. Die eine Hypothese sieht hyperplastisches Wachstum als Abspaltung kleinerer Tochterfasern aus größeren Elternfasern (Hypothese der Knospung). Die andere Hypothese sieht die Differenzierung neuer Fasern aus interstitiellen, myoblastischen Elementen als wesentlichen Prozeß einer Hyperplasie an. Experimentelle Untersuchungen liegen von CHIAKULAS und PAULY (1965) bei Ratten vor. Sie finden während der ersten drei Wochen extrauterinen Lebens einen deutlichen Anstieg der Zahl der Muskelfasern. Der histologische Nachweis von Myoblasten im Perimysium deutet auf die Herkunft der neuen Fasern hin. Nach CHIAKULAS und PAULY (1965) stellt die Muskelfaservermehrung ein Ergebnis der Differenzierung von Myoblasten während der ersten Wochen postnatalen Lebens dar. Auch beim Schwein werden in dem von TODOROV und PETROV (1969) untersuchten *M. longissimus dorsi* bis zu einem Alter von 7 Monaten Zeichen einer Hyperplasie entdeckt. Im Gegensatz zu CHIAKULAS und PAULY (1965) finden diese Autoren jedoch histologisch Hinweise für eine Abspaltung der dünneren von den dickeren Muskelfasern. Diese Ergebnisse werden von anderen Untersuchern nicht bestätigt. So findet DAVIES (1972) ab dem 10. Tag post partum in dem *M. longissimus dorsi* des Schweines zwischen der durchschnittlichen Faserquerschnittsfläche und der Querschnittsfläche des gesamten Muskels eine direkte, proportionale Beziehung während des Wachstums. Sie führen dies auf das Wachstum einer konstanten Population von Muskelfasern zurück. SWATLAND (1973) sieht in der Bildung der sekundären fetalen Fasern den Hauptvorgang einer Muskelfaserhyperplasie abgeschlossen. Ihre Bildung erreicht am 70. Entwicklungstag einen Anteil von 80-90% der Gesamtfasern. Dieser Prozentsatz bleibt dann annähernd konstant bis zur Geburt und ist gleichbedeutend mit einer Beendigung des hyperplastischen Wachstums beim Schwein (untersuchte Muskeln: *M. longissimus dorsi*, *M. peroneus longus* und *M. rectus femoris*). Auch für KOLB (1977) ist mit der Geburt die definitive Menge an Muskelfasern in den Muskeln des Ferkels erreicht. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt THURLEY (1972), der ab dem 55. Entwicklungs-

tag der Schweinefeten bis zum 100. Entwicklungstag eine Zubildung dünner Fasern registriert. Dies führt zu einer Abnahme des mittleren Durchmessers von 6,2 μm (55. Tag) auf 3,4 μm (100. Tag). Danach wird lediglich noch ein intensives Wachstum der jetzt vorhandenen Muskelfasern beobachtet (untersuchter Muskel: *M. graciliis*). Andere Beobachtungen werden für den *M. sartorius* beschrieben (SWATLAND, 1973). Hier nimmt die Anzahl der Muskelfasern in den ausgemessenen Faserquerschnittsflächen in hohem Maß bis in die postnatale Periode hinein (bis zu einem Alter von 14 Tagen) zu. Da jedoch die neuen Muskelfasern ohne histologisch erkennbare Hinweise auf ihre Bildung auftreten, wird die Zunahme an Muskelfasern in diesem Muskel auf das Vorhandensein intrafaszikulär endigender Muskelfasern zurückgeführt. Diese werden nur bedingt anfänglich in den entnommenen Muskelquerschnitten miterfaßt. Erst im Laufe fortschreitenden Längenwachstums erwecken sie den Eindruck einer numerischen Zunahme von Muskelfasern in dem untersuchten Muskel. SWATLAND (1973) streicht die Schwierigkeit heraus, in den Muskeln mit intrafaszikulär endigenden Muskelfasern die Beendigung einer fetalen Muskelfaserhyperplasie direkt abzuschätzen.

Ergänzend sei auf Untersuchungen von ROWE und GOLDSPIK (1969) verwiesen, die auch bei Mäusen an fünf verschiedenen Skelettmuskeln während der postnatalen Wachstumsperiode kein hyperplastisches, sondern lediglich ein hypertrophes Wachstum von Einzelfasern beobachteten.

1.4. Differenzierung zu Fasertypen

Die Skelettmuskulatur des Schweines ist prenatal, neonatal und postnatal während des Wachstums histochemisch untersucht worden (ASHMORE und DOERR, 1971; ASHMORE et al., 1972, 1973; COOPER et al., 1970, 1971; DAVIES, 1972; SUZUKI und CASSENS, 1980a und 1980b; und andere).

Bereits ab dem 60. Tag der fetalen Entwicklung können ASHMORE et al. (1973) an dem M. semitendinosus zwei histochemisch unterschiedliche Fasertypen erkennen, die sie als Beta- und Alpha-Fasern bezeichnen (zur Terminologie der verschiedenen Muskelfasertypen siehe auch BADER, 1981). Beide Fasertypen werden aufgrund ihrer unterschiedlichen ATPase-Reaktion differenziert. Zwischen dem Alter von 60 und 110 Tagen nimmt das Verhältnis von Alpha- zu Beta-Fasern im M. semitendinosus von 7,7 zu 1 auf 26,2 zu 1 zu. Nach KOLB (1977) liegt der Anteil von Beta-Fasern bei anderen Tierarten in den meisten Muskeln wesentlich höher. Der hohe Anteil von Alpha-Fasern in der Oberschenkelmuskulatur des Schweines wird als züchtungsbedingt (hoher Fleischansatz) angesehen (KOLB, 1977).

Auch SZENTKUTI und CASSENS (1978) berichten von einer guten histochemischen Unterscheidbarkeit von zwei Fasertypen, den Typ I-Fasern (= Primärfasern) und den Typ II-Fasern (Sekundärfasern), in der Muskulatur von Schweinefeten ab dem 75. Tag (untersuchte Muskeln: M. longissimus dorsi und M. semitendinosus).

WOHLFART (1937) unterscheidet bereits an humanen, fetalen und neonatalen Muskelpräparationen zwei verschiedene Fasertypen, die B- und A-Fasern. Seine B-Fasern liegen als große, häufig abgerundete Fasern zentral in den primären Muskelbündeln, treten einzeln aber in jedem Faszikel auf und stellen zum Zeitpunkt der Geburt zwischen 0,5 und 2,5% aller Fasern dar. Sie sind gut von den sie umgebenden, kleineren A-Fasern zu unterscheiden. Sowohl FENICHEL (1963) als auch DUBOWITZ (1965) weisen auf die geringe ATPase-Aktivität der B-Fasern hin, und auch DAVIES (1972) sieht wenig Zweifel, daß dieser Fasertyp den Fasern mit niedriger ATPase-Aktivität im neonatalen Schweinemuskel entspricht. SWATLAND (1973), der zwei verschiedene Muskelfasertypen im fetalen Schweinemuskel unterscheidet, sieht ebenfalls Beziehungen zwischen den von ihm beschriebenen primären und sekundären fetalen Muskelfasern und den B- und A-Fasern von WOHLFART (1937).

Anhand histochemischer Differenzierung sprechen BEERMANN et al. (1978) von einem biphasischen Muster der Myogenese, das an verschiedenen Schweinemuskeln (ASHMORE et al., 1973; SWATLAND, 1973; SWATLAND und CASSENS, 1973) und bei verschiedenen Spezies (ASHMORE et al., 1972) beobachtet wird.

Die zuerst gebildeten Fasern stellen die primären Fasern dar, die durch drei Eigenschaften charakterisiert sind:

- a) zentrale Lokalisation ihrer Zellkerne, die von Myofibrillenbündeln umschlossen sind;
- b) Prädominanz in jüngeren Feten;
- c) die Tendenz, zentral in den Muskelfaszikeln zu liegen.

Sekundäre Fasern werden erst zu einem späteren Zeitpunkt des fetalen Lebens gebildet und zeigen folgende charakteristische Eigenschaften:

- a) subsarkolemmale Lage ihrer Zellkerne und axiale Lage der Myofibrillenbündel;
- b) zahlenmäßig starke Zunahme zwischen dem 50. und 70. Entwicklungstag;
- c) die Tendenz, peripher in den sich entwickelnden Muskelfaszikeln zu liegen.

Erst kurz nach der Geburt findet in den primären Fasern eine zentrifugale Verlagerung der Zellkerne in die für alle Skelettmuskelfasern typische, postnatale Position unter dem Sarkolemm statt (ASHMORE et al., 1973; BEERMANN et al., 1978; SWATLAND, 1973, 1975; SWATLAND und CASSENS, 1973).

Drei verschiedene fetale Faserpopulationen werden von WIRSEN und LARSSON (1964) an Muskeln der Maus mit Hilfe der Phosphorylase-Reaktion unterschieden. Dabei untergliedern sie die Myotuben in primäre Fasern mit einer deutlich positiven Reaktion, in sekundäre Fasern mit einer schwach positiven Reaktion und in tertiäre Fasern mit keiner positiven Reaktion. Aus ihren Beob-

achtungen folgern diese Autoren, daß sich die drei Fasertypen des adulten Muskels (weiße, intermediäre und rote Fasern) direkt aus drei bestimmten fetalen Faserpopulationen ableiten.

Im Unterschied zu den oben dargestellten Auffassungen sehen COSMOS et al. (1965) und GERMINO et al. (1965) eine Fasertypendifferenzierung aus einem gemeinsamen 'Pool' identischer, fetaler Fasern als wahrscheinlich an. Dieser Annahme folgen auch COOPER et al. (1970) in der Interpretation ihrer Ergebnisse an Schweinemuskeln. Zum Zeitpunkt der Geburt bzw. noch in der ersten Woche post partum finden sie keine Hinweise auf eine Fasertypendifferenzierung. Daher sehen sie den Skelettmuskel des Schweines zum Zeitpunkt der Geburt als undifferenziert an. Erst in der zweiten Woche werden rote von anderen Fasern unterschieden. Ab der vierten Woche ist eine deutliche Unterscheidung von roten, intermediären und weißen Fasern möglich.

Werden jedoch die neueren Untersuchungen zusammengefaßt, ergibt sich für den Muskel des Schweines, daß zum Zeitpunkt der Geburt histochemisch zwei unterschiedliche Fasertypen differenziert werden können (ASHMORE et al., 1973; DAVIES, 1972; SUZUKI und CASSENS, 1980a; SWATLAND, 1975; SZENTKUTI und CASSENS, 1978).

Während des postnatalen Wachstums findet eine weitere, histochemisch registrierbare Differenzierung innerhalb des Skelettmuskels des Schweines statt. COOPER et al. (1970) beobachten am M. longissimus dorsi ab der vierten Lebenswoche eine stetige Zunahme der weißen Faserfläche und eine Abnahme der durchschnittlichen Fläche der roten und intermediären Fasern. Sie führen dies auf eine primär höhere Wachstumsrate der weißen Fasern zurück, sehen aber auch die Möglichkeit einer Fasertypenmodifikation in Art eines Übergangs von intermediären und/oder von roten Fasern in weiße Fasern; diese Möglichkeit diskutiert auch DAVIES (1972). Auch VAN DER HENDE et al. (1970) finden während der gesamten von ihnen untersuchten, postnatalen Wachstumsperiode im M. longissimus dorsi und dem M. semimembranosus beim Schwein eine abnehmende oxydative Kapazität mit zunehmendem Typ II-Fasergehalt in den untersuchten Muskeln.

Eine artspezifische, gruppenartige Anordnung von Typ I-Fasern, die im Zentrum der Faserbündel lokalisiert und von Typ II-Fasern umgeben sind, wird bereits während des frühen postnatalen Wachstums beobachtet (COOPER et al., 1970; DAVIES, 1972) und bereits von MOODY und CASSENS (1968) und später von BEERMANN und CASSENS (1977), SZENTKUTI und CASSENS (1978), SUZUKI und CASSENS (1980a) und von BADER (1981) beschrieben.

Im Unterschied zu den Beobachtungen von COOPER et al. (1970) und von VAN DER HENDE et al. (1970) registrieren SUZUKI und CASSENS (1980a) im *M. longissimus dorsi*, *M. rectus femoris* und im *M. masseter* eine Zunahme von Typ I-Muskelfasern nach der Geburt, wobei sie gleichzeitig eine Abnahme von Fasern mit Typ II-Charakteristik beobachten können. Ab der 8. Lebenswoche werden dann nur noch geringe Veränderungen in diesen Muskeln festgestellt. Unabhängig vom Alter besitzen diese untersuchten Muskeln stets einen dominierenden Typ II-Fasergehalt. Ein anderes Bild zeigt der *M. vastus intermedius*. Dieser "rote" Muskel zeigt beim adulten Tier einen dominierenden Typ I-Fasergehalt (BADER, 1981; SUZUKI und CASSENS, 1980a). Zum Zeitpunkt der Geburt enthält dieser Muskel deutlich mehr Fasern mit Typ II-Charakteristik; innerhalb der ersten 16 Wochen nach der Geburt zeigen die Typ I-Fasern eine derartig hohe Zunahme, daß sie zu dem beherrschenden Fasertyp dieses Muskels werden (SUZUKI und CASSENS, 1980a). Auch andere Autoren weisen auf die Tatsache einer Typ I-Faserzunahme während der postnatalen Entwicklung hin, deren Rate abhängig vom untersuchten Muskel ist (DAVIES, 1972; SWATLAND, 1975; SZENTKUTI und CASSENS, 1978).

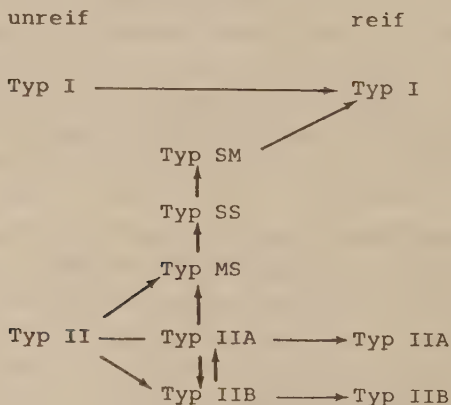
SUZUKI und CASSENS (1980a) schließen aus ihren Ergebnissen, daß sich aus zwei unreifen, fetalen Populationen von Typ I- und Typ II-Fasern die unreifen Typ I-Fasern zu reifen Typ I-Fasern entwickeln (und nur dieser Weg scheint möglich), aber die unreifen Typ II-Fasern sowohl in der Lage sind, sich zu Typ IIA- und Typ IIB-Fasern zu entwickeln, als auch die Fähigkeit besitzen, sich über Subtypen (SUZUKI und CASSENS, 1980b) zu reifen Typ I-Fasern zu differenzieren. Der dynamische Charakter

der Typ II-Fasern wird weiter unterstrichen durch den möglichen gegenseitigen Übergang von Typ IIB- zu Typ IIA-Fasern, die ihrerseits auch in die oben erwähnten Subtypen und damit in Typ I-Fasern übergehen gehen (Grafik 1).

Das Fasertypenprofil eines Skelettmuskels als Ausdruck der Differenzierung seiner Muskelfasern entwickelt sich postnatal in Abhängigkeit von der Funktion des Muskels und kann durch verschiedene innere und äußere Ereignisse verändert werden, wie z.B. Training, elektrische Langzeitstimulierung, Denervation, Chordotomie und Immobilisierung (BARNARD et al., 1970; CACCIA et al., 1978; EDGERTON et al. 1969; KARPATI und ENGEL, 1968a und 1968b; SZENTKUTI und CASSENS, 1978).

Grafik 1:

Mögliche Veränderungen der Muskelfasertypen des Schweines während der postnatalen Wachstumsperiode (nach SUZUKI und CASSENS, 1980a).



2. Der Einfluß des Nervens auf die Entwicklung, Differenzierung und Erhaltung der strukturellen Eigenschaften der Muskelfaser

2.1. Innervation der Muskelfaser

Als Zeichen neuromuskulärer Kontaktaufnahme werden motorische Endplatten während der fetalen Entwicklung bereits an Myotuben nachgewiesen. Nach FAMBROUGH und RASH (1971) und HARTZELL und FAMBROUGH (1973) beginnt der Myotubus in einer Phase seiner Entwicklung hohe Mengen von Acetylcholinrezeptorproteinen zu produzieren und gleichmäßig an seiner sarkolemmalen Oberfläche zu verteilen. Daraus soll ein anziehender Effekt auf die terminalen Verzweigungen der in dieses Gebiet vordringenden, motorischen Nerven resultieren. Dabei wird zwischen dem Myotubus und dem Axon ein synaptischer Kontakt, die motorische Endplatte, gebildet (FAMBROUGH und RASH, 1971; HARRIS et al., 1971; HARTZELL und FAMBROUGH, 1971). Dieser Vorgang führt parallel zur Eliminierung des übrigen Acetylcholinrezeptorproteins von der restlichen Oberfläche des Myotubus und zur verstärkten Neubildung im Bereich der Synapse. Das Verschwinden des auch als 'extrajunktionales Rezeptorprotein' (EJR) bezeichneten Acetylcholinrezeptorproteins verhindert eine weitere Innervation des Myotubus (FRANK und FISCHBACH, 1979; HARRIS et al., 1971).

Eine motorische Endplatte und die Innervierung durch ein Axon gilt als die Normalsituation für eine Muskelfaser (ADAMS, 1975; MILEDI, 1963; SCHRÖDER, 1982). Jede Muskelfaser gehört mit dem sie versorgenden, markhaltigen Axon zu einer motorischen Einheit. Motorische Einheiten extrafusaler Muskelfasern bestehen aus einem Alpha-Motoneuron und dessen markhaltigen Axonen, die das Rückenmark über die vordere Wurzel verlassen und Gruppen von Skelettmuskelfasern innervieren (BUCHTHAL und SCHMALBRUCH, 1980; FORSSMANN und HEYM, 1975).

Als wesentlicher Fortschritt in der physiologischen Anatomie sehen BUCHTHAL und SCHMALBRUCH (1980) den histochemischen Nach-

weis einer Glykogenentleerung (PAS-Methode) in den Muskelfasern eines Alpha-Motoneurons an, das einer tetanischen Reizung unterliegt. Daraus kann nicht nur die mittlere Zahl von Muskelfasern, die zu einer motorischen Einheit gehören, exakt bestimmt werden, sondern diese Methode zeigt diese Muskelfasern auch über eine große Fläche des Muskels verteilt und von demselben histochemischen Typ (EDSTRÖM und KUGELBERG, 1968; WARMOLTS und ENGEL, 1972). So lagern in einem Faserbündel viele Muskelfasern verschiedener motorischer Einheiten zusammen, ohne daß Fasern der gleichen motorischen Einheit Kontakt miteinander aufweisen. Nur gelegentlich liegen 2-6 Fasern der gleichen motorischen Einheit benachbart. Diese Organisation der Muskelfasern führt zu einem mosaikartigen bzw. schachbrettartigen Muster, das für viele Spezies beschrieben wird (ADAMS, 1975; BUCHTHAL und SCHMALBRUCH, 1980; SCHRÖDER, 1982). Während die Erkennung von glykogenreichen Muskelfasern (Typ II) mit der Methode des Nachweises der Glykogenentleerung nach EDSTRÖM und KUGELBERG (1968) gut gelingt, weisen BUCHTHAL und SCHMALBRUCH (1980) auf die Schwierigkeit hin, motorische Einheiten mit Muskelfasern von überwiegend oxydativem Stoffwechsel zu erschöpfen und damit sicher zu erkennen.

Hinweise auf die histochemische Homogenität der Muskelfasern, die zu einer motorischen Einheit gehören, finden auch ROMANUL und VAN DER MEULEN (1967).

Anhand unterschiedlicher, isometrischer Zuckungseigenschaften weist CLOSE (1967) drei verschiedene Arten von motorischen Einheiten im M. soleus und dem M. extensor digitorum longus der Ratte nach, die er als schnelle, intermediäre und langsame Einheiten bezeichnet. CLOSE (1967) vermutet, daß jede motorische Einheit mit dem entsprechenden, histochemisch nachweisbaren weißen, intermediären und roten Fasertyp korrespondiert. Diese Ansicht vertreten auch WUERKER et al. (1965) in ihren Untersuchungen am roten M. soleus und dem weißen, medialen Anteil des M. gastrocnemius der Katze.

Eine histochemische Fasertypengruppierung, die von dem mosaikartigen Verteilungsmuster der Fasern abweicht, gilt für den humanen Muskel als Zeichen einer kollateralen Nervenfasersprossung eines Alpha-Motoneurons nach einem pathologischen Ereignis (SCHRÖDER, 1982), wie z.B. nach chronischen Neuropathien und Motoneuronerkrankungen.

Für den Schweinemuskel überprüften BEERMANN und CASSENS (1977) unter diesem Gesichtspunkt die Fasertypengruppierung. Sie fanden keine Hinweise auf eine kollaterale Nervenfasersprossung. Die von ihnen gefundene, terminale Innervationsrelation (definiert als quantitative Abschätzung axonaler Verzweigung, nach COERS et al., 1973) beträgt ca. 1, d.h. je ein subterminales Axon (definiert als der Abschnitt, der sich vom intramuskulären Nerven zur Muskelfaser abzweigt) versorgt je eine Muskelfaser, wie es für die Normalsituation einer Muskelfaser zutrifft. Daher halten BEERMANN und CASSENS (1977) eine normale Topographie der motorischen Einheit auch für das Schwein für wahrscheinlich; sie folgern aus ihren Ergebnissen, daß in den Typ I-Fasergruppen mehrere motorische Einheiten repräsentiert sind und damit auch Ergebnisse anderer Untersucher bestätigt werden, die die Fasertypengruppierung beim Schwein als spezifische, physiologische Situation ansehen.

2.2. Einfluß des Nervens auf die Kontraktionszeit

In der frühen postnatalen Periode weisen die Skelettmuskeln überwiegend einheitliche, langsame Kontraktionszeiten auf, wie dies BULLER et al. (1960a) und BULLER und LEWIS (1965) an Muskeln der Katze demonstrieren. Danach verkürzen sich die Kontraktionszeiten der schnellen Muskeln kontinuierlich, bis sie mit zwei Monaten das Niveau erreicht haben, das bei adulten Tieren gefunden wird. Der langsame Muskel zeigt ebenfalls zunächst eine Verkürzung seiner Kontraktionszeit (die ersten 5 Wochen), die danach jedoch wieder kontinuierlich länger wird, bis nach weiteren 5 Wochen das adulte Niveau erreicht ist. Ana-

loge Beobachtungen publizierte auch CLOSE (1964) an Muskeln der Ratte.

Die langsamen Muskeln erscheinen ECCLES et al. (1962) als primitiver und weniger differenziert als die schnellen Muskeln. Sie sehen dies dadurch bestätigt, daß schnelle Muskeln nach Denervation die Charakteristik langsamer Muskeln annehmen und damit eine starke Verlangsamung ihrer Kontraktionszeit zeigen. Bei roten Fasern ist diese Verlangsamung nach Denervation nur gering ausgeprägt.

Die Veränderungen der Kontraktionszeit nach Kreuzinnervation wird von ROMANUL und VAN DER MEULEN (1967) an Muskeln erwachsener Katzen und Ratten dargestellt. Der kreuzinnervierte, ursprünglich langsame M. soleus entwickelt eine rasche Kontraktionszeit und erhält ein niedriges oxydatives und ein hohes glykolytisches, enzymatisches Profil. Der schnelle M. digitorum longus zeigt entsprechend umgekehrte Änderungen, eine lange Kontraktionszeit und die enzymatische Charakteristik langsamer Muskeln. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen KARPATI und ENGEL (1967a), ROBBINS et al. (1969) beim Meerschweinchen, BULLER et al. (1960b) und BULLER und LEWIS (1965) bei der Katze und CLOSE (1969) bei Ratten.

Lange und kurze Kontraktionszeiten sind somit Ausdruck spezifischer Innervation durch tonische, langsame Motoneurone und phasische, schnelle Motoneurone. Sie sind experimentell veränderbar und Ausdruck einer spezifischen Eigenschaft der Muskelfaser, die neurogenem Einfluß unterliegt (BUCHTHAL und SCHMALBRUCH, 1980; GUTH, 1968).

2.3. Einfluß des Nervens auf die Myosinstruktur

Zwischen der Kontraktionszeit einer Muskelfaser und ihrer Myosin-ATPase-Aktivität besteht eine direkte Korrelation: je höher die ATPase-Aktivität, desto schneller sei die Kontraktion (BA-

RANY et al., 1965; BARANY, 1967; BARNARD et al., 1971). Die ATPase-Aktivität ist ihrerseits abhängig von der Struktur des Myosins. Insbesondere das Myosinleichtkettenmuster ist in weißen und roten Muskeln unterschiedlich, wobei histochemisch gleiche Fasertypen ein identisches Myosinleichtkettenmuster aufweisen (PETTE und SCHNEZ, 1977).

Die Myosinstruktur ist nach Kreuzinnervation von JEAN et al. (1973) untersucht worden. Nach Denervation des M. soleus der Ratte und Reinnervation mit einem schnellen Motoneuron wird in diesem roten Muskel ein Myosinleichtkettenmuster gebildet, das für weiße Muskeln charakteristisch ist. Parallel dazu registrieren sie eine verstärkte ATPase-Aktivität und eine verkürzte Kontraktionszeit, die beide annähernd das Niveau weißer Muskeln erreichen. Auch BULLER et al. (1969, 1971), BARANY und CLOSE (1971) und SAMAHA et al. (1970) erkennen vergleichbare Ergebnisse in der Myosin-ATPase-Aktivität nach Kreuzinnervation.

Diese Versuche zeigen, daß das für die Fasercharakteristik wesentliche, kontraktile Protein in seiner Struktur verändert werden kann und mit den mit ihm verbundenen Eigenschaften der Myosin-ATPase-Aktivität und der Kontraktionszeit einer neurogenen Kontrolle unterliegt.

2.4. Einfluß des Nervens auf die biochemischen Eigenschaften

Den Gehalt an Glykogen und Kalium einer Muskelfaser demonstrieren DRAHOTA und GUTMANN (1963) als abhängig von der Art der Innervation. Nach Denervation und Reinnervation des M. soleus mit einem schnellen Motoneuron wird nach einem Zeitraum von 240 Tagen ein signifikanter Anstieg des Glykogen- und Kaliumgehaltes beobachtet, der dem eines weißen Muskels entspricht.

Das für den M. soleus charakteristische elektrophoretische Muster löslicher Proteine wandelt sich nach Kreuzinnervation in

ein Muster um, das für weiße Muskeln typisch ist (GUTH und WATSON, 1967).

Bezogen auf das Myoglobin werden ebenfalls Veränderungen von McPHERSON und TOKUNAGA (1967) festgestellt. Der Myoglobingehalt im schnellen M. flexor digitorum longus der Katze ist nach Denervation und Reinnervation mit einem langsamen Motoneuron signifikant größer als nach Reinnervation mit einem Motoneuron vom schnellen Typ.

Deutliche Veränderungen im Gehalt glykolytischer Enzyme (Pyruvatkinase, Aldolase) und oxydativer Enzyme (Malatdehydrogenase, Isocitratdehydrogenase) weisen PREWITT und SALAFSKY (1967) in Muskeln der Katze nach. Danach nähert sich nach Kreuzinnervation das Enzymprofil des M. soleus mit stark gestiegenem Gehalt an glykolytischen Enzymen dem eines weißen Muskels. Der kreuzinnervierte weiße M. flexor digitorum longus zeigt deutlich angestiegene oxydative Enzyme, charakteristisch für rote Fasern.

2.5. Einfluß des Nervens auf die histochemische Faserdifferenzierung

KARPATI und ENGEL (1967b) sehen die histochemische Faserdifferenzierung als abhängig von dem Einfluß der Motoneurone. In ihren Experimenten zeigen diese Autoren im M. soleus des Meerschweinchens bei neugeborenen Tieren einen histochemisch gemischten Muskel (55 - 65% Typ II; 45 - 35% Typ I). Nach sechs Wochen postnatalen Wachstums stellt sich der Muskel einheitlich mit Typ I-Fasern dar. Diese Fasertransformation läßt sich durch eine neonatale N. ischiadicus-Resektion verhindern, nicht jedoch durch einfache, neonatale Tenotomie.

Daraus schließen KARPATI und ENGEL (1967b) den trophischen Einfluß des Motoneurons als wesentlich für eine Faserdifferenzierung.

Von einer metabolischen Differenzierung im Skelettmuskel des Kaninchens berichten GOLISCH et al. (1970), die von ihnen als Folge des spezifischen Einflusses des Nervensystems angesehen wird. Eine signifikante Änderung des metabolischen Fasertyps wird am kreuzinnervierten M. soleus gefunden; alle untersuchten glykolytischen Enzyme steigen signifikant an. Alle untersuchten Enzyme des Zitratzyklus fallen auf ein Niveau ab, das für einen schnellen Fasertyp charakteristisch ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch bereits YELLIN (1967), wobei sich die Studie von GOLISCH et al. (1970) durch eine sehr umfassende Darstellung der Enzyme auszeichnet. Nur eine minimale Fasertypentransformation am kreuzinnervierten M. soleus des Kaninchens beobachtet DUBOWITZ (1967a). Dagegen findet er eine ausgeprägte histochemische Konversion in weißen Muskeln, die nach Denervation mit langsamen Motoneuronen reinnerviert werden.

Kaum Hinweise auf eine Faserkonversion finden GUTH et al. (1968) im kreuzinnervierten weißen Anteil des M. gastrocnemius der Ratte. Auch GOLISCH et al. (1970) können an dem denervierten, weißen M. extensor digitorum des Kaninchens, der mit einem langsamen Motoneuron des N. tibialis reinnerviert wurde, keine signifikanten Veränderungen feststellen. Sie führen dies jedoch auf eine mangelhafte Reinnervation zurück. In Übereinstimmung mit DUBOWITZ (1967a und 1967b) beobachten PREWITT und SALAFSKY (1967) und ROMANUL und VAN DER MEULEN (1967) eine Faserkonversion auch in kreuzinnervierten, weißen Muskeln.

Eine bereits fetale histochemische Konversion beschreiben BEERMANN et al. (1978) für Muskelfasern im tiefen Anteil des M. semitendinosus des Schweines. Zwischen dem 90. und 105. Tag nach der Befruchtung beobachten sie im Fetus eine Konversion von Typ II- zu Typ I-Fasern, die sich bis in die dritte Woche post partum fortsetzt und zu der Typ I-Fasergruppierung im Schweinemuskel führt. Primäre und sekundäre Muskelfasern werden kurz nach ihrer Bildung innerviert; die Innervation ist vor der histochemischen Konversion abgeschlossen (BEERMANN et al., 1978). Erst nach der Innervation setzt also die histochemische

Faserkonversion ein, und dies ist für die Autoren ein weiterer, wichtiger Hinweis für die neurogene Regulation der Fasertypendifferenzierung.

In den von mir hier beispielhaft zitierten Arbeiten wird der neurogene Einfluß als wesentlich für eine Fasertypendiversifikation und das dadurch gebildete enzymhistochemische Faserprofil anerkannt, trotz zum Teil unterschiedlicher bzw. widersprüchlicher Beobachtungen. Dies führt direkt zu dem Problem, auf welche Weise das Nervensystem den Prozeß der Faserdifferenzierung steuert. In der mir vorliegenden Literatur wird dies eingehend diskutiert (BROOKE und KAISER, 1970; DUBOWITZ, 1967a und 1967b; DUBOWITZ und PEARSE, 1960; ENGEL, 1962, 1970; GUTH, 1968; GUTH et al., 1970, 1971; GUTMANN, 1976; KARPATI und ENGEL, 1967a und 1967b, 1968a und 1968b; PREWITT und SALAFSKY, 1967; ROMANUL und VAN DER MEULEN, 1967; YELLIN und GUTH, 1970).

2.6. Der neurotrophe Einfluß des Nervens

Reifung, Differenzierung und Aufrechterhaltung spezifischer Eigenschaften der Muskelfaser sind im wesentlichen Maße abhängig von den übergeordneten Eigenschaften des Motoneurons (BUCHTHAL und SCHMALBRUCH, 1980; GUTH, 1968). Der neurale Mechanismus allerdings, der die typischen Membraneigenschaften einer Muskelfaser ausbildet und aufrechterhält, ist bis heute nicht vollständig geklärt (ADAMS, 1975; BUCHTHAL und SCHMALBRUCH, 1980; GUTH, 1968; GUTMANN, 1976; SCHRÖDER, 1982).

So werden Hinweise auf zusätzliche neurotrophe Substanzen gefunden, die neben der Impulsaktivität des Motoneurons und der damit verbundenen Abgabe von Acetylcholin eine wesentliche Funktion für die Differenzierung während des postnatalen Wachstums und für die Aufrechterhaltung der spezifischen Faserstruktur spielen sollen (GUTMANN, 1976). Dieser Autor folgert aus der von ihm bearbeiteten Literatur, daß in ansteigendem Maße Beweise für die Existenz neurotropher Substanzen vorliegen.

Hier wird vor allem die Nervenzelle in ihrer Funktion als neurosekretorische Zelle angesprochen, die der Muskelfaser eine Langzeitinformation übermittelt, die sich auf Struktur und Metabolismus der postsynaptischen Zelle bezieht. Dieser Langzeiteinfluß ist nicht direkt und ausschließlich mit der Acetylcholin-Transmission verbunden (GUTMANN, 1976). Auch GUTH (1968) und GUTH und ALBUQUERQUE (1978) sehen einen derartigen neurotrophen Mechanismus als ohne Zweifel fundamental an, wobei die Wirkung von äußeren Einflüssen modifiziert werden kann. Erst nach chemischer Definierung der vermuteten, zusätzlichen neurotrophen Substanzen wird nach GUTMANN (1976) die Analyse der komplexen, neurotrophen Regulationsmechanismen gelingen.

2.7. Muskelentwicklung ohne neurogenen Einfluß

In normalen und denervierten Muskeln werden Entwicklung und Differenzierung von Muskelfasern von ZELENA (1962) untersucht. ZELENA (1962) stellt fest, daß in Muskeln die Differenzierung von Myotuben zu Muskelfasern, die drei Tage vor der Geburt denerviert werden, nicht verhindert, sondern nur verzögert wird. Diese Verzögerung der Reifung ist deutlicher im M. extensor digitorum brevis als im M. tibialis anterior cranialis ausgeprägt. Das Phänomen der reduzierten Entwicklungsgeschwindigkeit bei fehlender Innervation wird mit einer Depression der Synthese struktureller Proteine erklärt. ZELENA (1962) kommt zusammenfassend zu dem Schluß, daß für den Differenzierungsschritt von Myotuben zu extrafusalen Muskelfasern die Innervation nicht essentiell ist. In weiterführenden Untersuchungen überprüfen SHAFIQ et al. (1972) die Frage, ob nach neonataler Denervation eine Differenzierung in verschiedene Fasertypen erfolgt. Nach ihren Beobachtungen findet bei fehlender Innervation keine Fasertypendifferenzierung statt.

Zu gleichen Ergebnissen kommen KARPATI und ENGEL (1967a und 1967b).

Um den Einfluß des Nervensystems auf die Differenzierung verschiedener Muskelfasertypen zu untersuchen, beobachteten ASKANAS und SHAFIQ (1972) das Wachstum von Myoblasten der Brust- und Beinmuskulatur von Hühnerembryos in einer Gewebekultur.

Nach 2 - 4 Wochen Versuchsdauer zeigen sich zwar morphologisch ziemlich reife Fasern, die vollgepackt mit quergestreiften Myofibrillen sind, jedoch ist sowohl enzymhistochemisch als auch ultrastrukturell eine Unterscheidung verschiedener Fasertypen nicht möglich. Während der Reifung steigen sowohl oxydative als auch glykolytische Enzyme in gleichartiger Weise in beiden Muskeln an. Nach ASKANAS und SHAFIQ (1972) ähneln diese Fasern noch am ehesten jungen, regenerierenden Fasern, in denen die motorischen Endplatten noch nicht ausgereift sind. Von einer fehlenden Fasertypendiversifikation in Gewebekulturen berichtet auch ENGEL (1970).

3. Morphologische Befunde in quergestreifter Muskulatur nach experimenteller Denervation

3.1. Veränderungen im Faserkaliber von Muskeln adulter Tiere

Die frühesten und am meisten charakteristischen Veränderungen in der Morphologie denervierter Muskelfasern bestehen in einer Reduktion von Sarkoplasma und Myofibrillen, aus der eine Abnahme des Muskelfaserdurchmessers und ein Gewichtsverlust resultieren (ADAMS, 1975, CHOR et al., 1937; GUTMANN, 1948; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; SUNDERLAND und RAY, 1950; TOWER, 1935, 1939; WECHSLER, 1966; WECHSLER und HAGER, 1961; u.a.).

Die überwiegende Anzahl von Untersuchungen nach experimenteller Denervation finden sich an Muskeln von Ratten (ENGEL und KARPATI, 1968; GAUTHIER und DUNN, 1973; GORI, 1972; GUTMANN et al., 1972; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; SCHIAFFINO und SETTEMBRINI, 1970; STONNINGTON und ENGEL, 1973, u.a.); daneben sind Muskeln der Katze (ADAMS, 1975; ENGEL et al., 1966; NYSTRÖM, 1968; TOWER, 1935), des Kaninchens (GUTMANN, 1948; GUBA et al., 1977), des Meerschweinchens (TOMANEK und LUND, 1973), des Frosches (MUSCATELLO et al., 1965; VERMA, 1979) und von Vögeln (HIKIDA und BOCK, 1972, SOLA et al., 1973; STEWARD et al., 1972) nach experimenteller Denervation untersucht worden; zusätzlich finden sich gleichartige Untersuchungen auch an Affen (CHOR et al., 1937) und am australischen Opossum (SUNDERLAND und RAY, 1950). Untersuchungen beim Schwein stammen von BEERMANN et al. (1977).

Übereinstimmend wird von den meisten Autoren eine rasche Abnahme des Faserdurchmessers in den ersten 2 - 3 Monaten beobachtet. Danach läßt sich meist nur noch eine geringgradige weitere Atrophie feststellen. So wird im M. gastrocnemius der Ratte in einem Versuchszeitraum von 42 Tagen eine prozentuale Atrophie von 79% festgestellt, stets verglichen mit den gleichen normalen Muskeln der kontralateralen Seite des Versuchstieres (HINES und KNOWLTON, 1933). Beim Kaninchen werden im gleichen

Muskel 45 - 50% nach einer Versuchsdauer von 35 Tagen beobachtet (LANGLEY und KATO, 1915), und im M. tibialis anterior findet GUTMANN (1948) ca. 33% nach 4 Wochen und während des 2. und 3. Monats um 60% durchschnittliche Muskelatrophie. Danach steigt die Muskelatrophie nur noch um 10% auf etwa 70% nach einer Gesamtversuchsdauer von 8 Monaten. Bei Mäusen finden WIL-LARD und GRAU (1924) 63 Tage nach der Denervation eine Abnahme des durchschnittlichen Muskelfaserdurchmessers um 68%. In ihren Versuchen an Katzen finden CHOR et al. (1937) nach 2 Monaten 60%, nach 12 Wochen sogar 85 - 90% Abnahme des durchschnittlichen Faserkalibers. TOWER (1935) berichtet von einer durchschnittlichen Reduktion des Faserdurchmessers von 30 - 50% nach 2 Monaten, ebenfalls bei Katzen. Anhand von Langzeitexperimenten demonstrieren SUNDERLAND und RAY (1950) am australischen Opossum eine rapide Faseratrophie in den ersten 60 Tagen, wobei sich die durchschnittliche Faserfläche um 70% vermindert. Innerhalb der nächsten 60 Tage verlangsamt sich der Prozeß der Atrophie deutlich, so daß nur noch eine weitere Reduktion um 10% auftritt. Während des nun folgenden Versuchszeitraumes bis zu 485 Tagen hält sich der Wert bei ca. 10 - 20% des durchschnittlichen Faserkalibers normaler Muskeln. Eine direkte Beziehung zwischen Dauer der Denervation und Ausmaß der Atrophie besteht nach 120 Tagen nicht mehr. TOMANEK und LUND (1973) stellen bei Meerschweinchen im M. vastus lateralis eine Reduktion des durchschnittlichen Faserdurchmessers nach 21 Tagen experimenteller Denervation auf ca. 50 - 60% des Kontrollmuskels und nach 45 Tagen auf 40 - 50% fest. Eine ebenfalls rapide Abnahme der durchschnittlichen Faserquerschnittsfläche in der Anfangsphase der Denervation stellen STONNINGTON und ENGEL (1973) in einer morphometrischen Studie bei Ratten fest. Dabei zeigen sowohl der rote M. soleus als auch der weiße, mediale Anteil des M. gastrocnemius eine prozentuale Reduktion der Fläche auf ca. 20% der Kontrollmuskeln der korrespondierenden, kontralateralen Seite des gleichen Tieres nach einer Versuchsdauer von drei Wochen. Danach folgt nur noch eine langsame Abnahme der Faserquerschnittsfläche bis zum Ende der Untersuchungen nach 84 Tagen um rund weitere 10%.

3.2. Gewichtsverlust

Parallel zur Muskelfaseratrophie nimmt auch das Gewicht der Muskeln ab. Die Gewichtsabnahme entspricht jedoch nicht genau dem Wert, der nach der Abnahme der Faserdurchschnittsfläche zu erwarten wäre. So zeigen SUNDERLAND und RAY (1950) eine stets höhere, prozentuale Abnahme des Faserdurchmessers als Abnahme des Gewichts (untersuchte Muskeln: M. pronator teres und M. flexor carpi ulnaris). Sie diskutieren die Unterschiede und führen als mögliche Ursachen der vergleichsweise geringeren Gewichtsabnahme eine Zunahme von Binde- und Fettgewebe im denervierten Muskel an. Binde- und Fettgewebe infiltriert gerade in späteren Stadien der Atrophie den Muskel in hohem Maße und stellt nach SUNDERLAND und RAY (1950) einen wichtigen Faktor der relativ geringeren Gewichtsabnahme dar. PELLEGRINO und FRANZINI (1963) finden nach einer Woche Versuchsdauer ca. ein Drittel Gewichtsverlust für den M. gastrocnemius, M. plantaris und den M. soleus. Nach zwei Wochen registrieren sie ca. 50% und nach vier Wochen fünf Neuntel Gewichtsverlust. Beide Autoren streichen jedoch heraus, daß die Gewichtsabnahme nur einen groben Hinweis auf die Veränderungen im Muskelgewebe selbst gibt. Auch JAKUBIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK (1974) erwähnen für ihre Untersuchungen den Gewichtsverlust. Sie berichten von 50% nach 15 Tagen Denervation, von 70% nach 30 Tagen und von 80% nach 90 Tagen (untersuchte Muskeln: M. soleus und M. tibialis anterior der Albinoratte). Als Kontrolle dienen jeweils die gleichen Muskeln der kontralateralen Seite.

3.3. Ausprägung der Atrophie

Während SUNDERLAND und RAY (1950) von einer weitgehenden Uniformität der Muskelfaserdurchmesser in den denervierten Muskeln des Opossums berichten, sieht GUTMANN (1948) beim Kaninchen eine eher heterogene Form der Muskelatrophie. In ein und demselben Muskel werden sehr unterschiedliche Muskelfaserquerschnitte gefunden. Junge Ratten zeigen bereits einen Monat nach

Denervation sog. Riesenfasern ('giant fibers'), die bis zu 80% größer sind als benachbart liegende Muskelfasern. Sogar 9 - 15 Monate nach Denervation sind diese Fasern noch sichtbar (GUTMANN und ZELENA, 1962).

Riesenfasern werden auch für das Schwein beschrieben (CASSÈNS et al., 1969) und als pathologische Veränderung im Muskel interpretiert. Sowohl GUTMANN und ZELENA (1962) als auch CASSÈNS et al. (1969) diskutieren die Möglichkeit, daß die extrafusalen Riesenfasern identisch mit den WOHLFART-B-Fasern sein könnten. Allerdings sprechen unterschiedliche ATP-Anfärbbarkeit (CASSÈNS et al., 1969) bzw. ihr seltenes und unregelmäßiges Auftreten (GUTMANN und ZELENA, 1962) gegen diese These. Auch DUBOWITZ (1966) hält es für unwahrscheinlich, daß es sich bei den abnorm großen Fasern, die bei neurogener Muskelatrophie angetroffen werden, um WOHLFART-B-Fasern handelt. WOHLFART-B-Fasern stellen sich ATPase-negativ dar. Die Riesenfasern bei neurogener Muskelatrophie hingegen färben sich in der Regel ATPase-positiv an (DUBOWITZ, 1966). GUTMANN und ZELENA (1962) sehen in den Riesenfasern relativ häufiger degenerative Veränderungen als in atrophischen Fasern und schließen nicht aus, daß eine vorausgehende Hypertrophie die Degeneration nach sich zieht.

Eine mehr irreguläre Verteilung von Muskelfaserdurchmessern in Muskelquerschnitten denervierter Muskeln der Albinoratte als in den Kontrollmuskeln stellen auch PELLEGRINO und FRANZINI (1963) fest, wobei die größeren Fasern mehr oder weniger rund, die kleineren eher unregelmäßig konfiguriert sind. In Übereinstimmung mit diesen Autoren berichten auch JAKUBIEC-PUKA und LAS-KOWSKA-BOZEK (1974) von irregulär verteilten, großen Muskelfasern zwischen Fasern mit stark reduziertem Durchmesser nach 40 Tagen experimenteller Denervation. Einige dieser großen Muskelfasern zeigen deutliche Zeichen einer hyalinen Degeneration mit intensiver HE-Anfärbung.

3.4. Ausprägung der Atrophie in der wachsenden Skelettmuskulatur des Schweines

BEERMANN et al. (1977) führen eine experimentelle Denervation bei Schweinen (Hamshire und Poland China) im Alter zwischen 6 und 8 Wochen durch. Nach einer Woche sehen sie weder histochemisch noch morphologisch besondere Alterationen. Diese treten jedoch deutlich nach 10 - 11 Wochen auf. So registrieren sie im M. semitendinosus, M. biceps femoris und dem M. gastrocnemius drei Erscheinungsformen der Faseratrophie. Uniforme Atrophie (1) in einem ganzen Faszikel, selektive Atrophie (2) von Muskelfasern in peripheren Anteilen des Faszikels und eine selektive Typ II-Faseratrophie (3). Nähere Angaben und Beschreibungen werden von den Autoren nicht abgegeben.

3.5. Ausmaß der Muskelatrophie

Der Grad der Atrophie von Muskeln nach Denervation ist unterschiedlich bei verschiedenen Tierspezies. Darüber hinaus atrophieren rote und weiße Muskeln unterschiedlich rasch und hier vor allem die verschiedenen Muskelfasertypen (ADAMS, 1975; HNIK, 1962; SCHRÖDER, 1982). Eine der ersten Studien von KNOWLTON und HINES (1936, zit. nach HNIK, 1962) vergleicht Mäuse, Ratten, Katzen, Hunde und Tauben miteinander. Die Atrophie des M. gastrocnemius stellt sich sehr verschieden in diesen Tierspezies dar. Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, daß bei Tieren mit einer langsameren Rate des Wachstums und einer höheren Lebensspanne die Atrophie nach einer definierten Zeit geringer ausgeprägt ist. Sie sehen eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Atrophie und der Intensität des Metabolismus bzw. der Lebensspanne.

Wesentlich erscheinen Beobachtungen, daß Muskeln auch innerhalb einer Spezies unterschiedlich rasch atrophieren. HNIK (1962) weist auf unterschiedliche physiologische, biochemische und morphologische Eigenschaften normaler Muskeln hin. Wenn der

trophische Einfluß des Nervensystems die Unterschiede zwischen den Muskeln bestimmt, müßten sich nach Denervation Muskeln mit überwiegend tonischen bzw. phasischen Eigenschaften einander angleichen. Aus der von ihm bearbeiteten Literatur schließt HNIK (1962), daß sich die meisten Unterschiede zwischen inner- vierten Muskeln nach Denervation tatsächlich verlieren. Unterschiede werden lediglich in der ersten Phase nach Denervation noch in stärkerem Ausmaß angetroffen, verschwinden jedoch mehr und mehr im Laufe fortschreitender Denervation. HNIK (1962) unterscheidet Muskeln, die mehr von dem Nervensystem und Muskeln, die mehr von humoralen Einflüssen abhängig sind. So zählt er den M. soleus in die erstere Gruppe, den M. extensor digitorum longus der Ratte in die zweite Gruppe, wobei der M. soleus rascher Veränderungen sowohl nach Denervation als auch nach Reinnervation zeigt. Auch in neueren Untersuchungen finden LØMO und ROSENTHAL (1972) zwischen dem 5. und 20. Tag nach Neurotomie eine raschere Atrophie des M. soleus der Ratte als des M. extensor digitorum longus. Auch ADAMS (1975) weist darauf hin, daß sich die experimentelle Denervation sehr unterschiedlich auf einzelne Muskeln ausprägen kann. So zeigen die kleinen Muskeln des Larynx nach Durchtrennung des N. laryngens recurrens nach zwei Wochen eine bereits viel fortgeschrittenere Atrophie als die großen Gliedmaßenmuskeln, wie M. soleus, M. gastrocnemius und M. biceps brachii.

In Übereinstimmung mit HNIK (1962) berichtet ADAMS (1975) von einer außerordentlichen Resistenz des quergestreiften, externen Sphinktermuskels des Anus gegenüber der Denervation; das Diaphragma zeigt darüber hinaus in der ersten Zeit nach Phrenektomie sogar eine Hypertrophie (GUTMANN et al., 1966; STEWART et al., 1972; YELLIN, 1974).

3.6. Veränderungen im Faserkaliber und Gewicht des noch wachsenden Muskels

Denervation eines Muskels während der Wachstumsperiode zeigt zunächst einen wesentlichen Unterschied zu adulten Muskeln: sie wird nicht von einem Gewichtsverlust begleitet, im Gegenteil, häufig wird sogar eine Gewichtszunahme beobachtet (ALDER et al., 1959; LEONARD, 1957; ZELENÄ und HNIK, 1957). Kurz nach der Geburt führten ZELENÄ und HNIK (1957) an Ratten eine unilaterale N. ischiadicus-Resektion durch und untersuchten Gewichts- und Kaliberveränderungen im M. soleus und M. extensor digitorum longus. Nach zwei Wochen Versuchsdauer erreichte das Gewicht das Dreifache der Werte zum Zeitpunkt der Operation, nach 30 Tagen das Fünffache und erfuhr dann bis zum Versuchsende nach zwei Monaten keine weiteren Änderungen. In den Kontrollmuskeln hingegen erreichte das Gewicht nach zwei Wochen das Sechsfache des Gewichts zum Zeitpunkt der Operation, nach 30 Tagen bereits das Zwanzigfache und nach zwei Monaten das Fünffzigfache (M. extensor digitorum longus) bzw. das Fünfsiebzugfache (M. soleus).

Auch die Muskelfaserdurchmesser zeigten in den ersten zwei Wochen nach Denervation zunächst eine Zunahme in beiden Muskeln ohne bemerkenswerte bindegewebige Proliferation. Danach nahmen sie jedoch wieder ab und waren nach zwei Monaten im Durchschnitt kleiner als bei neugeborenen Ratten. Auch die Verteilung der Muskelfaserdurchmesser glich sich der neugeborenen Ratten an. Gleichzeitig wurden degenerative Faserveränderungen und eine deutliche bindegewebige Proliferation beobachtet. Wachstum denervierter Muskeln unter biochemischen und biometrischen Gesichtspunkten wurde von DREYFUS et al. (1949, zit. nach ZELENÄ, 1962), SCHAPIRA und DREYFUS (1950, zit. nach ZELENÄ, 1962) und SCHAPIRA et al. (1950, zit. nach ZELENÄ, 1962) am M. gastrocnemius des Kaninchens untersucht. Zehn Tage nach Denervation werden im denervierten Muskel ein gering erhöhter, löslicher Proteingehalt, eine geringe Abnahme von Aktinomyosin und ein aufs Fünffache gestiegener Kollagenwert gemessen. Das ebenfalls deutlich angestiegene Trockengewicht des Muskels wird zu einem großen Teil auf die ver-

mehrte Kollagenproliferation zurückgeführt (SCHAPIRA und DREYFUS, 1950, zit. nach ZELENA, 1962). Im Längenwachstum der Muskeln werden nur geringe Änderungen festgestellt (ALDER et al., 1959). Da der Myosingehalt denervierter, wachsender Muskeln unverändert bleibt bzw. nur gering abnimmt, schließen SCHAPIRA und DREYFUS (1950, zit. nach ZELENA, 1962) auf eine echte Atrophie, obgleich kein Gewichtsverlust auftritt. Sie nehmen an, daß Neusynthese und Abbau von Myosin etwa in gleichem Maße erfolgen. Wachstum und Atrophie als gegenläufige Prozesse heben sich auf, wenn beide in etwa gleicher Intensität ablaufen.

Denervationsatrophie im sich entwickelnden und wachsenden Muskel stellt nach ZELENA (1962) nur eine relative Atrophie dar, die durch einen absoluten Zuwachs an Muskelgewicht gekennzeichnet ist. Die relative Atrophie ist jedoch, verglichen mit dem Kontrollmuskel, derartig massiv ausgeprägt, daß ein äquivalenter Atrophiegrad im adulten Muskel nie gefunden wird (ZELENA, 1962).

3.7. Spezifische Reaktion der Muskelfasertypen

Untersuchungen über das Verhalten der zwei wesentlichen unterschiedlichen Fasertypen nach Denervation werden von BAJUSZ (1964) an Muskeln der Ratte und der Maus durchgeführt. Während er eine deutliche Durchmesserreduktion der Typ II-Fasern schon bald nach der Denervation beobachten kann, bleiben die Typ I-Fasern über lange Zeit unverändert. BAJUSZ (1964) zieht daraus den Schluß, daß rote Fasern eine relative Unabhängigkeit gegenüber dem Nervensystem besitzen. Auch ENGEL et al. (1966), GUTH et al. (1971), HOGENHUIS und ENGEL (1965) und KARPATI und ENGEL (1968a und 1968b) finden an Muskeln der Katze, des Meerschweinchens und des Menschen nur geringe Kaliberveränderungen bei Typ I-Fasern, hingegen eine deutliche und massive Reduktion des Faserkalibers bei Typ II-Fasern (dominierende Typ II-Faseratrophie). Für diese Untersuchungen dient die myofibrilläre ATPase-

Aktivität als Kriterium der Identifikation. ENGEL et al. (1966) vergleichen Befunde bei neurogener Atrophie und bei Inaktivitätsatrophie. Nach Tenotomie scheint nach ihren Ergebnissen, im Gegensatz zur Denervation, ganz wesentlich eine selektive Typ IFaseratrophie zu dominieren. Aus diesen Beobachtungen erklärt sich nach ENGEL et al. (1966) die insgesamt größere Atrophie des weißen Anteiles des M. gastrocnemius der Katze nach Denervation und eine ausgeprägtere Atrophie des roten M. soleus nach Tenotomie. Diese Ergebnisse werden von EDSTRÖM (1970a und 1970b) gestützt, der für den menschlichen Muskel eine charakteristische Atrophie weißer Fasern dann registriert, wenn die Grundkrankheit neurogen bedingt ist. Nach Verletzung von Ligamenten, die eine Dysfunktion von Gliedmaßenmuskeln nach sich ziehen, findet er atrophische Fasern mit Typ I-Charakteristik.

Andere Beobachtungen publizierten SYROVY et al. (1972), LOMO und ROSENTHAL (1972) und SRETER (1970): während der frühen Periode nach Denervation (5 - 20 Tage) wird eine größere Atrophie des roten M. soleus als des weißen M. extensor digitorum longus und des weißen Anteils des M. gastrocnemius der Ratte festgestellt (Hinweise auf eine stärkere Typ I-Faseratrophie für diesen Untersuchungszeitraum). Zu weiter differenzierten Beobachtungen kommen JAWOOD et al. (1975) an schnellen und langsamen Muskeln der Ratte nach Denervation. Während der ersten zwei Wochen finden sie eine relativ gleichartige Atrophie des M. soleus und M. plantaris bezogen auf die Muskelmasse. Sowohl Typ II- als auch Typ I-Fasern atrophieren im M. soleus ziemlich gleichmäßig, wobei die Typ I-Fasern eine geringfügig höhere Atrophie zeigen. Im schnellen M. plantaris hingegen atrophieren die Typ II-Fasern signifikant stärker als die Typ I-Fasern. Daraus schließen JAWOOD et al. (1975), daß Typ I-Fasern des langsamen M. soleus und des schnellen M. plantaris offensichtlich myogenetisch unterschiedlich sind und von daher nach Denervation ein unterschiedliches Reaktionsmuster aufweisen.

Unter Hinzuziehung ultrastruktureller Untersuchungsergebnisse sehen TOMANEK und LUND (1973), GAUTHIER und DUNN (1973) und

CULLEN und PLUSKAL (1977) sowohl weiße als auch rote Fasern als alteriert an. Jedoch können GAUTHIER und DUNN (1973) auch im M. semitendinosus der Ratte Hinweise für eine prädominierende Alteration der weißen Fasern finden, wobei nach 14 Tagen Versuchsdauer eine Typ II-Faseratrophie überwiegt. TOMANEK und LUND (1973) weisen, im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchern, auf eine gleich ausgeprägte Faseratrophie roter, intermediärer und weißer Fasern drei Wochen nach Neurotomie im M. soleus und M. vastus lateralis des Meerschweinchens hin. Jedoch sind bestimmte Zellorganellen selektiv stärker in Typ I-, Typ IIA- und Typ IIB-Fasern betroffen. Diese Beobachtungen lassen TOMANEK und LUND (1973) vermuten, daß alle drei Fasertypen in ähnlichem Ausmaß abhängig von der nervösen Versorgung sind, jedoch werden die spezifischen Muster der Veränderungen von dem Phänotyp der Faser geprägt.

Andere Ergebnisse werden für das Hemidiaphragma der Ratte publiziert. YELLIN (1974) findet nach Denervation eine vorübergehende Hypertrophie. An dieser Denervationshypertrophie sind vor allem die dünnen, roten Fasern beteiligt, wohingegen die dicken, weißen Fasern nur eine kurzzeitige und geringgradige Hypertrophie mit einer rasch folgenden Atrophie aufzeigen. Von einer noch ausgeprägteren und länger anhaltenden Denervationshypertrophie berichten HIKIDA und BOCK (1972), STEWART et al. (1972) und SOLA et al. (1973) bei den tonischen Skelettmuskelfasern von Vögeln; phasische Muskelfasern hingegen atrophieren nach Denervation. Auf die Ursache der Denervationshypertrophie weist eine parallel beobachtete Dehnung der denervierten Muskeln hin. Nach SOLA et al. (1973) und YELLIN (1974) können offensichtlich alle Skelettmuskelfasern auf passive Dehnung mit einer Hypertrophie reagieren. Der jeweilige Muskelfasertyp bestimmt danach Ausmaß und Dauer der Hypertrophie nach Denervation. GUTMANN et al. (1966) zeigen, daß eine Hypertrophie der denervierten Seite des Rattenzwerchfells verhindert werden kann, wenn gleichzeitig die rhythmische Dehnung der denervierten Seite durch die gesunde, innervierte Seite unterbunden wird. Wird bei Vögeln die passive Dehnung der tonischen Muskeln

etwa durch Tenotomie verhindert, entwickelt sich keine Hypertrophie, sondern eine Atrophie der Muskelfasern (JIRMANOVA und ZELENÁ, 1970).

3.8. Reaktion der Muskelfasertypen in der postnatalen Wachstumsperiode

Neugeborene Ratten zeigen nach drei Wochen postnatalen Wachstums eine gute histochemische Differenzierung ihrer extrafusalen Muskelfasern (ENGEL und KARPATI, 1968). Neonatale N. ischiadicus-Resektion führt zu einer Reifungshemmung mit Persistenz vieler Myotuben, die histochemisch Typ II-Charakteristik aufweisen. Andere Muskelfasern, überwiegend Typ I-Fasern, zeigen sich dagegen gut differenziert. Daraus schließen ENGEL und KARPATI (1968), daß der neuronale Einfluß für die postnatale Reifung der Typ II-Fasern von größerer Bedeutung ist als für Typ I-Fasern. Dies wird durch die Versuchsergebnisse bei adulten Tieren bestätigt (BAJUSZ, 1964; ENGEL et al., 1966; HOGENDUIS und ENGEL, 1965; KARPATI und ENGEL, 1968b).

Dem widersprechende Beobachtungen veröffentlichten RUBINSTEIN und KELLY (1978). Danach verhindert neonatale Neurektomie des N. ischiadicus die Entwicklung langsamer Fasern und die Synthese langsamer Myosinleichtketten im M. soleus der Ratte. Dagegen ist die Entwicklung schneller Fasern und die Synthese schneller Myosinleichtketten im M. extensor digitorum longus nicht beeinträchtigt. Aus ihren Versuchsergebnissen, die mit Hilfe der Darstellung der Myosinleichtkettenmuster und der histochemischen ATPase-Aktivität ermittelt wurden, folgern RUBINSTEIN und KELLY (1978) für die Entwicklung langsamer Muskeln eine Abhängigkeit von der Aktivität des Nervensystems. Hingegen erfolgt die Entwicklung schneller Muskeln unabhängig von dem neuronalen Einfluß. Auch die Untersuchungsergebnisse von HERBISON et al. (1979), ebenfalls von Rattenmuskeln, sprechen für eine höhere Abhängigkeit langsamer Muskelfasern von der Kontrolle des Nervensystems.

3.9. Histologische und ultrastrukturelle Veränderungen der Faserstruktur nach experimenteller Denervation

3.9.1. Myofibrillen

Zu den wesentlichen Veränderungen nach experimenteller Denervation, die Ausmaß von Atrophie und Gewichtsverlust bestimmen, gehört der Verlust kontraktile Proteine, die in Muskelzellen in Form von Myofibrillen organisiert sind (ADAMS, 1975; GUTMANN und ZELENKA, 1962; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; SUNDERLAND und RAY, 1950). Während sich lichtmikroskopisch der denervierte Muskel durch eine fortschreitende Faseratrophie mit zunächst erhaltener Querstreifung darstellt, wird ultrastrukturell parallel mit der als einfache Atrophie imponierenden Faserverkleinerung eine fortschreitende Reduktion der Myofibrillendurchmesser gefunden. Dabei scheint sich der Filamentuntergang von der Peripherie zum Zentrum einer Einzelfibrille zu entwickeln (CULLEN und PLUSKAL, 1977; MILEDI und SLATER, 1969; WECHSLER, 1966; WECHSLER und HAGER, 1960, 1961). Nach WECHSLER und HAGER (1960, 1961) führt die progressive Durchmesserreduktion der Myofibrillen zu einer relativen Vergrößerung des interfibrillären Sarkoplasmapolumens. Daraus erklären sich diese Autoren eine zunehmende Abblässung der Querstreifung und den Querstreifungsverlust in späteren Stadien der Denervationsatrophie. Querstreifungen können jedoch noch über 4 Monate im denervierten Muskel lichtmikroskopisch nachweisbar bleiben und gelten als die resistenste Struktur des myofibrillären Apparates (ADAMS, 1975). Neben dem peripheren Verlust von Myofilamenten beobachten MILEDI und SLATER (1969) auch den Verlust von Actin- und Myosinfilamenten aus dem Zentrum der Myofibrillen. PELLEGRINO und FRANZINI (1963) sehen über den ganzen Zeitraum der Denervationsatrophie einen kontinuierlichen Verlust von peripheren Filamenten aus den Myofibrillen in allen Fasern. Dieser Prozeß beginnt früh, betrifft jedoch nicht alle Fasern mit der gleichen Intensität, so daß Fasern mit einer starken Reduktion der Myofibrillendurchmesser neben solchen mit geringer Reduktion gefunden werden.

Neben der kontinuierlichen Reduktion der Myofibrillendurchmesser wird auch eine zahlenmäßige Abnahme der Myofibrillen einer Faser im Laufe der Atrophie angetroffen (PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; STONNINGTON und ENGEL, 1973). Eine normale Gastrocnemiusfaser der Ratte enthält 1200 bis 2900 Myofibrillen, die normale Soleusfaser 1900 bis 3000 Fibrillen (PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). Zwei Monate nach Neurektomie hat sich die verbleibende Anzahl von Myofibrillen auf wenige 100 in beiden Muskelfasern vermindert. Eine Abnahme der durchschnittlichen myofibrillären Querschnittsfläche von $2400 \mu\text{m}^2$ per Faser auf ca. $300 - 400 \mu\text{m}^2$ nach vier Wochen beschreiben STONNINGTON und ENGEL (1973) in einer morphometrischen Studie an den gleichen Muskeln, ohne daß sich der rote M. soleus und der weiße Anteil des M. gastrocnemius wesentlich unterscheiden. Diese rapide Abnahme ist proportional der Abnahme der Faserquerschnittsfläche bzw. nur geringfügig höher (ENGEL und STONNINGTON, 1974).

Im Ausmaß der Entbündelung der Myofibrillen finden andere Autoren Unterschiede zwischen roten und weißen Fasern. Einen ausgeprägteren Untergang von Myofilamenten in Typ II-Fasern erwähnten GAUTHIER und DUNN (1973) im M. semitendinosus der Ratte und TOMANEK und LUND (1973) im M. vastus lateralis des Meerschweinchens. In frühen Stadien der Atrophie finden CULLEN und PLUSKAL (1977) Hinweise auf einen stärkeren Untergang der Myofilamente und Myofibrillen in den Typ I-Fasern des M. soleus als in den Typ II-Fasern des M. extensor digitorum longus.

In der ersten Phase nach Denervation stellt sich das Rattendiaphragma auch bezüglich der Myofibrillen anders dar. In ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen sehen MILEDI und SLATER (1969) eine Woche nach Phrenektomie eine Hypertrophie des Muskels auf 135% und eine Zunahme der Myofibrillen auf ca. 160% der myofibrillären Fläche normaler Fasern. Nach einigen weiteren Wochen atrophieren die Fasern und die Myofibrillen desintegrieren und weisen auch hier zunächst eine periphere Filamentabspaltung auf.

Zum Schicksal der Myofibrillen nehmen PELLEGRINO und FRANZINI (1963) Stellung. An Längsschnitten beobachten sie einen unregelmäßigen Verlust von Filamenten aus der Myofibrille. Zwischen den Myofibrillen finden sich zahlreiche kleine Lysosomen zufällig verstreut. Diese scheinen größer und stärker mit Abbauprodukten beladen, je höher der Grad der Degeneration in der Muskelfaser ist. Darüber hinaus liegen im Endomysium um die atrophischen Muskelfasern herum in steigender Anzahl Makrophagen. Diese zeigen zahlreiche pinozytotische Vesikel in ihrem Zelleib. Diese beiden Befunde lassen PELLEGRINO und FRANZINI (1963) annehmen, daß sowohl intrazellulär Lysosomen an der Verdauung abgespaltener Filamente beteiligt sind als auch Makrophagen von der atrophischen Faser abgegebene Abbauprodukte aufnehmen und intrazellulär verdauen.

Nach diesen Autoren spricht auch der Nachweis von einem Anstieg der Aktivität von Beta-Glukuronidase und saurer Phosphatase (zweier lysosomaler Enzyme) im M. tibialis anterior der Ratte für diese Theorie, die auch von den Untersuchungen von SCHIAFFINO und HANZLIKOVA (1972) gestützt wird. Sie deuten die deutliche Zunahme von Lysosomen und von lysosomalen Enzymen in der denervierten Muskelzelle als sekundäre Reaktion auf eine Akkumulation myofilamentärer Abbauprodukte. Die primären Mechanismen, die den Abbruch der Myofibrillen bedingen, sollen extralysosomal lokalisiert sein und sind bisher nicht sicher geklärt. Dabei soll ein erhöhter Proteinkatabolismus (SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972; WECHSLER, 1966; WECHSLER und HAGER, 1961) für den Prozeß der neurogenen Atrophie eine bedeutende Rolle spielen, mehr als eine Einschränkung der Eiweißsynthese (KOHN, 1964). Im Gegensatz zu diesen Autoren denken PELLEGRINO und FRANZINI (1963) eher an eine Abnahme der Eiweißsynthese. Sie sehen ihre Hypothese durch Untersuchungen von ZAK und GUTMANN (1960) bestätigt, die die Unfähigkeit denervierter Muskeln offenlegen, nach elektrischer Stimulation mit einem Anstieg des Proteingehaltes zu reagieren, wie dies bei innervierten Muskeln der Fall ist.

3.9.2. Zellkerne

Die ersten lichtmikroskopisch registrierbaren Veränderungen nach Denervation lassen sich an Muskelzellkernen nachweisen (ADAMS, 1975). Übereinstimmend berichten die meisten Untersucher, daß bereits wenige Tage nach Denervation viele Zellkerne ihre längliche, komprimierte Erscheinung verlieren und eine mehr ovale bis runde Form annehmen (ADAMS, 1975; BOWDEN und GUTMANN, 1944; JAKUBIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK, 1974; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; SUNDERLAND und RAY, 1950; TOWER, 1935, 1939).

Über den chronologischen Ablauf und die Art der Kernveränderungen während fortschreitender Atrophie werden unterschiedliche Beobachtungen berichtet. TOWER (1935, 1939) beschreibt bei Katzen eine Abnahme des Chromatingehaltes, Vakuolisierung und ein Absinken der Zahl der Nukleoli. Dagegen sehen ADAMS (1975) und PELLEGRINO und FRANZINI (1963) die Nukleoli verstärkt hervortreten und einen erhöhten Chromatingehalt, den sie als Zeichen erhöhter Aktivität interpretieren. MANOLOV und OVTSCHAROFF (1973) beobachten Euchromatin in weit größerer Menge als Heterochromatin, d.h. die genetisch aktive Form des Zellkernes dominiert.

In Spätstadien der Atrophie wird von vermehrt auftretenden pyknotischen Kernen berichtet (ADAMS, 1975). Auch TOWER (1935, 1939) beschreibt bereits nach einem Monat Kernschrumpfungen und Fragmentation mit zunehmender Tendenz. Nach sechs Monaten nimmt die Zahl der Kerne auffallend ab. Zwischen dem 1. und 90. Tag nach Denervation berichtet ALTSCHUL (1948) von einer Zunahme des Kernvolumens; auch eine Zunahme der Kernanzahl kann zum Teil beobachtet werden. Die von CHOR et al. (1937) und BOWDEN und GUTMANN (1944) beschriebene Zunahme der Kernanzahl bei fortschreitender Atrophie sieht WOHLFART (1942) als nur scheinbar an: sie sei durch näheres Aneinanderrücken der Kerne in den sich verschmälernden Muskelfasern bedingt. Jedoch nimmt auch er eine gewisse Zunahme der Kernanzahl nach seinen Längs-

schnittbildern als wahrscheinlich an, die aber quantitativ nur geringgradig ist (WOHLFART, 1942). Sowohl SUNDERLAND und RAY (1950) als auch WILLARD und GRAU (1924) sehen keine Änderung in der Kernanzahl bei fortschreitender Atrophie (bis 485 Tage beim Opossum, bis 65 Tage bei der Maus), sondern nur eine 'relative Kernproliferation'.

Hinweise auf eine tatsächliche Kernvermehrung findet GUTMANN (1960, zit. nach GUTMANN und ZELENA, 1962), der während des ersten Monats nach Denervation bei Ratten einen Anstieg der absoluten Menge an DNA um zeitweise 40% feststellt. Im zweiten Monat sinkt die DNA-Menge in etwa auf Werte eines normalen Muskels.

In späteren Stadien der Atrophie zeigen die Kerne zunehmend degenerative Veränderungen. Dabei gehen die Kerne entweder nach Pyknose karyorhektisch zugrunde (Desintegration in freie Chromatinfragmente) oder aber sie zeigen eine zunehmende Schwellung, Vakuolisierung und Untergang in Art einer Karyolyse (ADAMS, 1975; BOWDEN und GUTMANN, 1944; GUTMANN und ZELENA, 1962; LEE und ALTSCHUL, 1963; TOWER, 1935, 1939).

Bereits nach zwei Wochen kann nach ADAMS (1975) eine axiale Verlagerung der subsarkolemmalen Zellkerne beobachtet werden. Von JAKUBIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK (1974) wird bereits nach vier Tagen eine beginnende zentrale Verlagerung von vergrößerten, abgerundeten, vesikulären und prominente Nukleoli enthaltenden Muskelkernen gesehen. Diese führen in einigen Fasern nach 16 Tagen zur Bildung von Kernhaufen bzw. Kernketten, die auch von ADAMS (1975) und GUTMANN und ZELENA (1962) beschrieben werden, allerdings erst in späteren Stadien der Atrophie.

Eingehende Untersuchungen über ultrastrukturelle Veränderungen des Zellkernes finden sich bei LEE und ALTSCHUL (1963) und MANOLOV und OVTSCHAROFF (1973).

Die Strukturänderungen an den Zellkernen stellen sich sowohl im roten M. soleus als auch im weißen M. gastrocnemius der Ratte und des Kaninchens in gleicher Art dar (LEE und ALTSCHUL, 1963). Mitosen werden weder im normalen noch im denervierten Muskel gefunden. Bereits 4 Stunden nach Denervation finden sich eine Aggregation von Chromatingranula, Verlust von Kernkörperchen und eine ungleiche Dichte der Kernmembran. Diese Veränderungen sind besonders deutlich nach 5 Tagen. Atrophie, Einfaltungen der Kernmembran und Schrumpfungen von Muskelzellkernen sind zwischen der ersten Woche und dem 3. Monat besonders auffällig. Zunehmende Einfaltungen der Kernmembran führen zur Separierung des Zellkerns in zwei oder mehrere Anteile. Ab dem 4. bis 5. Monat sind Fragmentation von Muskelzellkernen und Kondensation von Kernfragmenten und Nukleoli auffällig (LEE und ALTSCHUL, 1963). Auch WECHSLER (1966) beschreibt nach 2 Monaten Zellkerne mit irregulärer Form und Größe, einer stark gefalteten Kernmembran mit dicht akkumuliertem, karyoplasmatischem Material an der Oberfläche. Analoge Beobachtungen stammen von SCHRODT et al. (1966) im Rattengastrocnemius nach einem Monat. MANOLOV und OVTSCHAROFF (1973) können schon am ersten Tag nach Denervation eine Neuverteilung des Kernchromatins, eine Volumenvergrößerung und vermehrt Nukleoli beobachten, die sich mehr in Richtung der Kernmembran verlagern. Nach 60 Tagen treten eine Erweiterung des perinukleären Raumes und tiefe Invaginationen der Kernmembran auf (MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1973). Die Autoren verweisen darauf, daß im Rattendiaphragma dieselben Kernveränderungen wie im M. plantaris der Ratte gefunden werden, diese aber erst später einsetzen.

3.9.3. Satellitenzellen

Nach Denervation wird eine Zunahme von Satellitenzellen im denervierten Muskel beschrieben (FIDZIANSKA et al., 1974; HESS und ROSNER, 1970; LEE, 1965; ONTELL, 1974). Untersuchungen an Muskeln erwachsener Meerschweinchen zeigen, daß Muskelzellkerne, umgeben von einer geringen Sarkoplasmamenge, sich von der

atrophierenden Faser separieren und Satellitenzellenknospen ('satellite cell buds') ausbilden. Diese halten auch während ihrer Verlängerung Kontakt zur Mutterfaser und liegen unter der Basalmembran (HESS und ROSNER, 1970). Mit einsetzender Bildung von Myofilamenten wandeln sich die Satellitenzellen zu Myoblasten um. Die Möglichkeit, daß nach Denervation die Muskelfaser zur Knospung und zur Bildung von Satellitenzellen angeregt wird, sehen HESS und ROSNER (1970) als ein weiteres Beispiel, daß der Nerv einen trophischen Einfluß auf den Muskel besitzen muß.

Andere Untersucher sehen diesen Entwicklungsgang als eher unwahrscheinlich an. Nach CARLSON (1973) sind nur Satellitenzellen zur mitotischen Teilung innerhalb der Muskelfasern fähig. Zentral in der Muskelfaser liegende Kerne nehmen keinen Anteil an der Kernproliferation (ALLBROOK et al., 1971). Wenn Muskelzellkerne als irreversibel postmitotisch fixiert angesehen werden, wofür es Beweise gibt (CARLSON, 1973), dann führt die Abknospung von Myonuklei nicht zur Bildung von Satellitenzellen mit der Fähigkeit zur DNA-Synthese, zur Mitose und zur Ausbildung von Myoblasten (McGEACHIE und ALLBROOK, 1978). Die Hinweise auf eine erhöhte Zellproliferation, die McGEACHIE und ALLBROOK (1978) aus ihren Experimenten erhalten (die Zahl der ^3H -Thymidin markierten Muskelkerne stieg im denervierten Muskel auf das Achtfache der Kontrolle nach 7 Tagen), führen sie auf eine erhöhte mitotische Aktivität vor allem präexistenter Satellitenzellen zurück.

Beide Mechanismen für die Satellitenproliferation halten HANZLIKOVA et al. (1975) für wahrscheinlich. In ihren Versuchen provozieren sie zunächst durch Tenotomie synergistischer Muskeln eine Hypertrophie des Rattensoleusmuskels. Innerhalb von 7 Tagen steigt der Anteil der Satellitenzellen an der gesamten myonukleären Population von 5,8% auf 16,6%. Wird der hypertrophierende Soleusmuskel 3 Tage nach Tenotomie der Synergisten denerviert, steigt die Zahl der Satellitenzellen nach weiteren 4 Tagen auf 29,9%. Ohne vorherige Tenotomie der Synergisten verändert sich der Anteil der Satellitenzellen nur von 5,8% auf

7,2% vier Tage nach Denervation. Diese unterschiedliche Reaktionsweise wird von HANZLIKOVÁ et al. (1975) auf eine erhöhte Empfindlichkeit und Labilität von Skelettmuskeln mit kompensatorischer Hypertrophie auf atrophieinduzierende Ereignisse zurückgeführt, die auch HNIK et al. (1974) feststellen. Gleichzeitig ergibt sich aus diesen Versuchen, daß nicht allein fehlender neuraler Einfluß, sondern weitere Mechanismen Satellitenzellen zur mitotischen Teilung anregen können.

3.9.4. Satellitenzellen im wachsenden, denervierten Muskel

Untersuchungen über das Verhalten von Satellitenzellen in dem noch wachsenden Skelettmuskel liegen von SCHULTZ (1978) für die Ratte und Maus vor. Während Satellitenzellen mit dem Wachstum im normalen Muskel an Zahl abnehmen (KRISTIC, 1978; McGEACHIE und ALLBROOK, 1978) und fortschreitend inaktiver erscheinen, zeigen sie nach Denervation morphologisch bleibend erhöhte Zeichen der Aktivität und Motilität (glattes und rauhes ER vermehrt, ausgeprägter Golgikomplex, vermehrt Ribosomen, erhöhte Anzahl an Nukleoli). Ein erhöhtes Auftreten freier Zellen im Interstitium und ein vermehrtes Auftauchen unreifer Muskelfasern stützt nach SCHULTZ (1978) die Hypothese, daß Satellitenzellen ihre Muskelfaser verlassen und in den Interzellularraum migrieren. Im Interzellularraum vermutet SCHULTZ (1978) die Satellitenzellenproliferation und eine Fusion zu neuen Myotuben, die nach 2 - 3 Wochen Denervation zu kleinen, unreifen, mit axialen Kernen versehenen Muskelfasern heranwachsen. In Übereinstimmung mit KONIGSBERG et al. (1975) erscheint SCHULTZ (1978) eine Faserhyperplasie auf diesem Weg wahrscheinlicher als nach Faserabspaltung. Er interpretiert die Neubildung von Muskelfasern als Eigenschaft des wachsenden, aber denervierten Muskels. Insgesamt wird allerdings keine Zunahme der Faserpopulation beobachtet. Daher nimmt SCHULTZ (1978) an, daß die neuen Fasern als Folge fehlender Nervenversorgung degenerieren, bevor sie völlig ausgereift sind und der Untergang in etwa im Gleichgang mit der Neubildung verläuft.

3.9.5. Mitochondrien

Nach Denervation wird sowohl von einem Anwachsen der Zahl der Mitochondrien bzw. der mitochondrialen Fläche (CULLEN et al., 1975; CULLEN und PLUSKAL, 1977; STONNINGTON und ENGEL, 1973), als auch von einer Abnahme (JIRMANOVA und ZELENÁ, 1970; MILEDI und SLATER, 1969; MUSCATELLO und PATRIARCA, 1968; STONNINGTON und ENGEL, 1973; WECHSLER, 1966; WILLARD und GRAU, 1924) berichtet. Dabei scheint von besonderer Bedeutung, in welchem zeitlichen Stadium nach Denervation der Mitochondriengehalt gemessen wird.

In frühen Stadien (bis 3 Tage im roten, bis 8 Tage im weißen Muskel) wird von STONNINGTON und ENGEL (1973) eine Zunahme von Mitochondrien beobachtet. Danach tritt ein rapider Abfall bis einschließlich der 2. Versuchswoche auf, der von einem leichten Abwärtstrend bis zum Ende des Versuchszeitraums nach 84 Tagen in beiden Muskeln gefolgt wird. CULLEN und PLUSKAL (1977) sehen vor allem ein Anwachsen abnormer Formen von Mitochondrien, sowohl in dem roten M. soleus als auch im weißen M. extensor digitorum longus. Die Gesamtfläche der Mitochondrien wächst im M. soleus von 7,12% auf 9,61% des Gesamtfaservolumens an und sinkt im M. extensor digitorum longus von 5,62% auf 4,65% nach 6 Tagen Gesamtversuchsdauer (CULLEN und PLUSKAL, 1977).

Die Konzentrationsunterschiede zwischen Mitochondrien roter (hoch) und weißer (niedrig) Muskelfasern bleiben während des gesamten Versuchszeitraumes bestehen, gleichen sich also nicht an (STONNINGTON und ENGEL, 1973). Damit scheint für diese Autoren die Aufrechterhaltung der Konzentrationsunterschiede in den Muskelfasern nicht von der Innervation abhängig zu sein.

Während früher Stadien sehen PELLEGRINO und FRANZINI (1963) keine wesentlichen Unterschiede in Struktur und Zahl der Mitochondrien, mit Ausnahme in Bezirken intrazellulärer Degeneration. Nach 2 Monaten vermindern sie sich fast proportional zur Reduktion des kontraktilen Materials. In zunehmendem Maße wer-

den mitochondrale Degenerationen beobachtet; bereits nach der ersten Woche beschreiben STONNINGTON und ENGEL (1973) myeloide Strukturen, eine Auflösung der kammartigen Cristaestruktur und einen Zerfall in kleine, autophagische Vakuolen. Das gleichförmige Verteilungsmuster wird alteriert, die Mitochondrien tendieren zur Aggregation in kleine, schmale Haufen. TOMANEK und LUND (1973) sehen in zunehmendem Maße kleinere, abgerundete Mitochondrien, die nur spärlich auftreten, in denen die Christae verdämmern und die Matrix ihre normale Dichte verliert. Nur selten beobachten sie vakuolisierte Mitochondrien.

In roten und intermediären Fasern fehlen bereits nach 14 Tagen die charakteristischen subsarkolemmalen Mitochondrienaggregationen (GAUTHIER und DUNN, 1973). Es finden sich nur einzelne, kleinere Mitochondrien und kleine, elektronenopake Partikel in den peripheren Zonen der Muskelfaser. Im Zentrum liegen nach wie vor longitudinale, interfibrilläre Reihen von Mitochondrien, wie sie für Fasern mit oxydativem Metabolismus charakteristisch sind. In den weißen Fasern treten nach dem gleichen Zeitraum nur ganz vereinzelt kleine Mitochondrien, sowohl peripher als auch im Zentrum, auf (GAUTHIER und DUNN, 1973).

Zusätzlich beschreiben STONNINGTON und ENGEL (1973) eine Umorientierung der Mitochondrien von quer zur Faserachse (wie in normalen Muskelfasern) zu einer mehr axialen Stellung, parallel zur Faserachse.

Der zunehmende Untergang der Mitochondrien wird von PELLEGRINO und FRANZINI (1963) als sekundäre Folge der Atrophie gedeutet. Ihr Untergang sei primär Folge eines verminderten Energiebedürfnisses der atrophierenden Faser.

3.9.6. Das sarkotubuläre System

Beobachtungen zu morphologischen Veränderungen des sarkotubulären Systems werden von verschiedenen Autoren vor allem mit Hil-

fe ultrastruktureller Untersuchungen durchgeführt (GAUTHIER und DUNN, 1973; GORI, 1972; MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1974; MILEDI und SLATER, 1969; MUSCATELLO et al., 1965; MUSCATELLO und PATRIARCA, 1968; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; SCHIAFFINO und SETTEMBRINI, 1970; SCHRODT et al., 1966; STONNINGTON und ENGEL, 1973).

Allgemeine Veränderungen, die sowohl im adulten als auch in dem sich noch entwickelnden Muskel (SCHIAFFINO und SETTEMBRINI, 1970) und in Typ II- und Typ I-Fasern (TOMANEK und LUND, 1973) beobachtet werden können, sind Vesikulation und Dilatation bzw. Proliferation des sarkoplasmatischen Retikulums im denervierten Muskel. Morphometrische Untersuchungen von STONNINGTON und ENGEL (1973) zeigen in roten und weißen Muskelfasern innerhalb von 24 Stunden ein sofortiges Ansteigen der sarkotubulären Oberfläche in Relation zum Faservolumen; in den nächsten 7 Tagen sehen sie einen leichten Abfall und danach bis zum Ende der Studie nach 84 Tagen einen deutlichen Anstieg. Aus den Abbildungen von STONNINGTON und ENGEL (1973) geht hervor, daß die Unterschiede in der durchschnittlichen sarkotubulären Oberfläche zwischen Typ II- (hoch) und Typ I-Fasern (niedrig) gewahrt bleiben und sich damit nicht angleichen. Nach PELLEGRINO und FRANZINI (1963) verlieren sich diese Unterschiede mit fortschreitender Atrophie. Das sarkoplasmatische Retikulum, das im weißen Rattengastrocnemius im Bereich des A-Bandes longitudinale Zisternen in Art einer Halskrause im intermyofibrillären Raum bildet, erscheint nach Denervation z.T. unterbrochen und in isolierte Vesikel aufgeteilt. Diese können in Bereichen desintegrierter Sarkomere mit weitgehender Myofibrillenreduktion akkumuliert auftreten. Als Ergebnis dieser Entwicklung kann der M. gastrocnemius immer weniger von dem M. soleus unterschieden werden, d.h. die Fasern gleichen sich an (PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). Dabei sind sie jedoch nicht mit embryonalen oder entdifferenzierten Fasern vergleichbar, da diese nur ein sehr gering entwickeltes sarkotubuläres System aufweisen.

Für die Hypertrophie bzw. Hyperplasie des sarkotubulären Systems werden sowohl Proliferationen und Dilatationen von Strukturen des sarkoplasmatischen Retikulums (insbesondere terminale Zisternen) als auch Proliferationen des T-Systems verantwortlich gemacht (GORI, 1972). Die von PELLEGRINO und FRANZINI (1963) beobachtete Überentwicklung von Tubuli aus den zentralen Anteilen der Triaden wird von ihnen als labyrinthartige Strukturen beschrieben. Ihre Zugehörigkeit zum T-System wird von GORI (1972) mit Hilfe einer Meerrettichperoxydasedarstellung nachgewiesen. Das Prinzip dieser Darstellung beruht auf der morphologischen Charakteristik des T-Systems, als sarkolemmales Derivat zum extrazellulären Raum hin geöffnet zu sein (FRANZINI-ARMSTRONG und PORTER, 1964; HUXLEY, 1964). In diesen Bezirken dringt die Meerrettichperoxidase in die Muskelzelle ein und wird selektiv im T-System inkorporiert. In denervierten Muskeln werden neben dem T-System die labyrinthartigen Strukturen, auch als honigwabenartige ('honeycomb') Strukturen bezeichnet, mitdargestellt. Besonders bei progressiv fortschreitenden atrophischen Prozessen, die länger als 15 Tage dauern, nimmt dieses Netzwerk aus honigwabenartig formierten Tubuli an Größe und Zahl zu. Eine besondere Lokalisation in der Zelle besteht nicht, vielmehr erscheinen die Strukturen zufällig verteilt (GORI, 1972). Zu diesem Zeitpunkt, die ersten 2 - 3 Wochen nach Denervation und später, werden eine Desorientierung des T-Systems (TOMANEK und LUND, 1973), gestörte Ausrichtung der Triaden (CULLEN et al., 1975; GAUTHIER und DUNN, 1973) und Auftreten von Pentaden (FRANZINI und PELLEGRINO, 1963; GORI, 1972; TOMANEK und LUND, 1973) zusätzlich beobachtet.

Nach 20 - 30 Tagen andauernder Denervation werden weitere morphologisch unterschiedliche Formationen gefunden: es handelt sich dabei um sog. helikale Komplexe, lamelläre Strukturen aus flachen Zisternen und Säckchen. Sie sind als Proliferationen des sarkoplasmatischen Retikulums anzusehen (GORI, 1972; MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1974; MILEDI und SLATER, 1969). Die helikalen Komplexe stellen sich nicht mit der Meerrettichperoxidase dar (GORI, 1972) und treten bevorzugt in perinukleären Regionen

und in der Faserperipherie auf (GORI, 1972; MILEDI und SLATER, 1969). Während die labyrinthartigen Strukturen ein dichtes Geflecht aus unterschiedlich orientierten, kleinen Tubuli darstellen, deren Lumen frei von Inhalt ist, sind die helikalen Komplexe in der Regel größer, die parallelen Zisternen enthalten ein schwach elektronendichtes Material (wie dies auch bei normalen sarkoplasmatischen Zisternen der Fall ist) und erscheinen besonders im Bereich der Terminalzisternen irregulär dilatiert (GORI, 1972). Der Autor betrachtet die helikalen Komplexe als Ausdruck einer Hyperplasie lateraler Komponenten der Triaden; sie repräsentieren eine Proliferation des sarkoplasmatischen Retikulums. Die 'honeycombs'-Strukturen des T-Systems sieht er als charakteristisch für eine neurogene Atrophie an, da sie bei anderen Formen der Muskelatrophie nicht gefunden werden. Retikuläre Proliferationen des T-Systems treten jedoch auch bei anderen Myopathien auf (SHAFIQ et al., 1967; SCHRÖDER und ADAMS, 1968) und sind somit kein spezifischer Hinweis auf eine neurogene Ursache.

3.9.7. Das sarkotubuläre System im denervierten, wachsenden Muskel

SCHIAFFINO und SETTEMBRINI (1970) untersuchten die Entwicklung des sarkotubulären Systems in Muskeln der Ratte nach neonataler Denervation. Sie sahen eine Überentwicklung des sarkotubulären Systems, das ähnliche Strukturen wie im adulten, denervierten Muskel entwickelt. Ihre Untersuchungsergebnisse stützen die Hypothese, daß nach einer Denervation keine vollständige Entdifferenzierung der Muskelfaser stattfindet und sich trotz Denervation postnatal ein sarkotubuläres System ausdifferenziert, das verglichen mit Kontrollmuskeln, eine Hypertrophie aufweist.

3.9.8. Das Sarkolemm

Die Muskelzelle wird von einer ^{Lamina externa} externen Lamina (nach FAWCETT, 1966) oder auch Basalmembran und einer dreischichtigen Plasma-

membran ('unit membrane' nach ROBERTSON, 1959) allseits begrenzt. Beide entsprechen dem Sarkolemm der Muskelfaser.

Wesentliche morphologische Veränderungen nach Denervation beruhen auf tiefen, unregelmäßig verteilten Invaginationen des Sarkolemm in die Muskelfaser hinein, die bis an erhaltene Myofibrillen heranreichen können (MANOLOV und OVTCHAROFF, 1974; MILEDI und SLATER, 1969; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). Dabei werden mit zunehmender Atrophie die Invaginationen tiefer und können einzelne myofibrillenfreie Areale der Muskelfaser ab schnüren; Muskelfasern erscheinen fragmentiert (TOMANEK und LUND, 1973).

Das Sarkolemm wird nach mehr als 2 Wochen zunehmend von pinocytotischen Vesikeln gesäumt (GUBA et al., 1977; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). MILEDI und SLATER (1969) berichten von einer Ablösung der Basalmembran von dem Plasmalemm der Muskelzellen als Folge der Denervation nach 2 Wochen. Analoge Beobachtungen werden von MANOLOV und OVTCHAROFF (1974) und SCHRODT et al. (1966) nach 4 Wochen und 3 Monaten publiziert. Im extrazellulären Raum werden z.T. isolierte Projektionen von Basalmembranen gefunden. Derartige ektolemmale Prozesse (MILEDI und SLATER, 1969) erscheinen in einer Folge kleiner Faltungen, die Kollagenfibrillen umschließen oder aber in späteren Stadien auch Inklusionen aus Faserfragmenten aufweisen können. Weiterhin kann zwischen zwei atrophierenden Fasern ein ektolemmales 'bridging' beobachtet werden. Das ektolemmale bridging kann entweder nach Fusion zweier ektolemmaler Prozesse verschiedener Muskelfasern zustande kommen oder kann Zeichen einer Degeneration und Fragmentation einer Faser sein, in der die Fragmente auseinanderweichen, aber noch vom Ektolemm eingeschlossen bleiben (MILEDI und SLATER, 1969). VERMA (1979) berichtet für den Froschmuskel nach 3,5 Monaten eine Sequestrierung der atrophierenden Muskelfasern, wobei kleinere Areale durch Einfaltung der gesamten Muskelmembran abgeschnürt werden. Dabei kommt es nie zu einer Ablösung der Basalmembran, die mit dem Plasmalemm auch die abgeschnürten Faserfragmente umschließt. Diese zu MILEDI

und SLATER (1969) unterschiedliche Beobachtung könnte tierartlich bedingt oder auf unterschiedliche Gewebspräparation zurückzuführen sein (VERMA, 1979).

Nach TIPNIS und MALHOTRA (1976) und MALHOTRA und TIPNIS (1978) führt Denervation nach 2 Wochen zu zufällig verteilten Aggregationen von 4 bis 50 größeren Partikeln (15 nm) im Bereich des 'P-face' des Sarkolemmms, d.h. der Schicht, die dem Sarkoplasma zugewandt ist. Aus biochemischen und physiologischen Experimenten ist bekannt, daß der denervierte Muskel über die gesamte Muskelmembran hinweg eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Acetylcholin (ACh) besitzt (AXELSSON und THESLEFF, 1959; MILEDI, 1960; LØMO und ROSENTHAL, 1972), die der einer embryonalen, noch nicht innervierten Muskelfaser entspricht. TIPNIS und MALHOTRA (1976) finden in den von ihnen aufgezeigten Aggregationen nun auch strukturelle Hinweise auf Vorliegen von neu synthetisierten ACh-Rezeptorproteinen.

Die überwiegend einheitlich registrierte Akkumulation von Ribosomen nach Denervation in subsarkolemmaler und perinukleärer Position wird als Zeichen einer erhöhten Proteinsynthese interpretiert, die zur Bildung derartiger ACh-Rezeptorproteine führen soll (ENGEL und STONNINGTON, 1974; GAUTHIER und DUNN, 1973). Bei der Ratte wird die subsarkolemmale Ribosomenakkumulation vor allem zwischen der 1. und 6. Woche nach Denervation beobachtet, in der auch die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ACh festgestellt wird (ENGEL und STONNINGTON, 1974). RINGEL et al. (1976) beobachten ACh-Rezeptorproteine bereits 4 Tage nach Denervation. Nach 40 Tagen sind diese Proteine nicht mehr nachweisbar; die Autoren nehmen an, daß danach eine Reinnervation denervierter Muskelfasern nicht mehr erfolgen kann (RINGEL et al., 1976).

3.9.9. Das lysosomale System

Mit zunehmender Denervationsatrophie treten vermehrt primäre und sekundäre Lysosomen im Sarkoplasma der Muskelzelle auf

(CULLEN und PLUSKAL, 1977; ENGEL und STONNINGTON, 1974; MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1974; SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972). Parallel wird ein Anstieg lysosomaler Enzyme im adulten Muskel (PELLEGRINO et al., 1957; zit. nach PELLEGRINO und FRANZINI, 1963) und im wachsenden Muskel (SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972) nachgewiesen. Da im adulten und wachsenden Muskel bezüglich der Reaktion des lysosomalen Systems keine divergierenden Befunde nach Denervation erhoben werden, werden sie hier zusammen dargestellt.

Generell ist das lysosomale System im adulten und im wachsenden Muskel extrem gering unter normalen, funktionellen Bedingungen ausgebildet, vergleicht man den Muskel mit anderen Geweben, in denen auch unter physiologischen Bedingungen viele Lysosomen gefunden werden.

Denervation hingegen führt in der Muskelzelle zur Aktivierung des lysosomalen Systems unter Neubildung von Lysosomen und Aktivierung intrazellulärer Verdauungsprozesse. Gekoppelt mit einer Hypertrophie des Golgiapparates nehmen Lysosomen an Zahl und Größe zu. Nach 5 - 7 Tagen treten sie bereits in Art dichter, runder oder tassenförmiger Körperchen ('cuplike bodies') auf. Sie sind besonders häufig subsarkolemmal und in der Nachbarschaft des vergrößerten Golgiapparates lokalisiert. Weiterhin werden polymorphe, multivesikuläre Körperchen und autophagische Vakuolen beschrieben, die durch einzelne, doppelte oder multiple Membranen begrenzt sind. Meist enthalten sie amorphes oder granuläres Material oder seltener, identifizierbare sarkoplasmatische Komponenten. Myofilamente werden jedoch nie beobachtet. Innerhalb der lysosomalen Strukturen ist das Reaktionsprodukt der sauren Phosphatase und der Arylsulfatase häufig nachweisbar (SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972). Während diese Beobachtungen an dem noch wachsenden Rattenmuskel aufgezeigt werden, beschreiben CULLEN und PLUSKAL (1977) und ENGEL und STONNINGTON (1974) analoge Veränderungen im adulten Rattenmuskel.

Darüber hinaus werden in steigendem Maß Myelinfiguren gefunden (GAUTHIER und DUNN, 1973; JIRMANOVA und ZELENÁ, 1970; TOMANEK und LUND, 1973). Auch Lipofuszingranula werden beschrieben (ENGEL und STONNINGTON, 1974).

In späteren Stadien der Denervation (nach 4 Wochen) nimmt die Gesamtfläche des Golgiapparates wieder deutlich ab, primäre und sekundäre Lysosomen werden jedoch noch in großer Menge beobachtet. Residualkörperchen werden regelmäßig im Sarkoplasma angetroffen (SCHIAFFINO und HANZLIKOVÁ, 1972).

CULLEN und PLUSKAL (1977) sehen in Übereinstimmung mit SCHIAFFINO und HANZLIKOVÁ (1972) die Formation neuer Lysosomen als Folge der Anhäufung von Abbauprodukten der Myofilamente im Sarkoplasma; jedoch soll die primäre Autolyse des kontraktile Materials durch extralysosomale Mechanismen (Ca^{2+} aktivierte Protease?) gesteuert werden. Der auch von CULLEN und PLUSKAL (1977) beobachtete Anstieg an Ribosomen und Komponenten des sarkoplasmatischen Retikulums wird von ihnen als morphologischer Ausdruck verstärkter Bildung lysosomaler Enzyme interpretiert; dies steht im Gegensatz zu der Überlegung, daß es sich um das morphologische Substrat neugebildeter ACh-Rezeptorproteine handeln könnte (GAUTHIER und DUNN, 1973; ENGEL und STONNINGTON, 1974).

Die lysosomale Aktivität erscheint in beiden Fasertypen gleich stark ausgeprägt und weniger vom Fasertyp als von dem Atrophiegrad der Faser abhängig (ROMANUL und HOGAN, 1965).

3.9.10. Degeneration denervierter Muskelfasern

Von einem 'degenerativen autolytischen Prozeß' im Anfangsstadium der Denervationsatrophie sprechen PELLEGRINO und FRANZINI (1963). Sie beobachten in der neurogen-atrophierenden Muskelfaser nach bereits 7 Tagen größere Zellareale, die leeres Sarkoplasma, wenige vesikuläre Elemente und einzelne Mitochondrien enthalten können; daneben sind zusätzlich auch Lysosomen ver-

stärkt anzutreffen. Diese Areale sind frei von kontraktilen Material und scheinen von der Muskelzelle in den interzellulären Raum abgegeben zu werden. Wichtig erscheint, daß von diesem 'degenerativen autolytischen Prozeß' nur Faseranteile, nie jedoch ganzen Fasern betroffen sind. PELLEGRINO und FRANZINI (1963) führen im wesentlichen auf diesen Vorgang die starke Kaliberabnahme und den hohen Gewichtsverlust im Anfangsstadium der Muskelatrophie zurück.

GUTMANN und ZELENÄ (1962) und ADAMS (1975) sehen die Degeneration neurogen-atrophierender Muskelfasern als Folge einer andauernden Denervation in späteren Stadien der Atrophie und somit schwerpunktmäßig im Rahmen einer chronischen Denervationsatrophie. Nach zwei Monaten sieht ADAMS (1975) gelegentlich degenerierte Muskelfasern, die deutlicher nach 4 Monaten zu beobachten sind. Als häufiger Befund gelten degenerative Faserveränderungen nach 6 Monaten Denervation (experimentelle Untersuchungen bei der Katze, ADAMS, 1975). Andere Autoren finden in Abhängigkeit vom untersuchten Muskel degenerative Veränderungen gehäuft: so sind Muskelfaserdegenerationen im M. soleus der Ratte nach einem Monat, im gleichen Muskel beim Kaninchen nach 3 - 6 Monaten gruppenweise auffällig, andere Muskeln zeigen nur vereinzelt degenerative Faserveränderungen (GUTMANN und ZELENÄ, 1962). Diese irreversiblen Faserveränderungen führen schließlich zur Fragmentation chronisch denervierter und atrophischer Muskelfasern und zum Faseruntergang (Nekrose); ihr Auftreten wird von ADAMS (1975) als kennzeichnend für die degenerative Phase der neurogenen Atrophie angesehen und geht mit umfangreichen Fettvakatuwucherungen einher. Als möglicher wichtiger Faktor, der zur degenerativen Phase bei neurogener Atrophie führen könnte, sieht ADAMS (1975) Mikroläsionen der Fasern infolge traumatischer Einwirkung (übermäßige Streckung) an.

Die Ausprägung der degenerativen Phase ist nicht nur abhängig vom untersuchten Muskel, sondern auch von den verwendeten Spezies (GUTMANN und ZELENÄ, 1962; ADAMS, 1975).

In der Qualität der degenerativen Veränderungen werden im wesentlichen vakuoläre und hyaline Degenerationen lichtmikroskopisch beobachtet, die sich meist segmental und in variierender Intensität in den denervierten Fasern darstellen (JAKUBIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK, 1974).

3.9.11. Reaktionen des Binde- und Fettgewebes

Parenchymatöse Prozesse, wie z.B. die neurogene Atrophie, provozieren fokale und diffuse mesenchymale und lipomatöse Proliferationen (JERUSALEM, 1979). Vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Atrophie nach Denervation werden zunehmend interstitielle Fibrosierungsvorgänge beobachtet: lichtmikroskopisch lassen sich vermehrt Kollagenfasern und argentophile Retikulinfasern im Endomysium und Perimysium darstellen (WECHSLER und HAGER, 1961). Elektronenmikroskopisch finden diese Autoren schon in Frühstadien der Muskelatrophie eine rege Zubildung von extrazellulär gelegenen Kollagenfibrillen im interstitiellen Raum, die sich im Zuge der fortschreitenden Atrophie über den ganzen interstitiellen Raum ausbreiten. Es bilden sich immer dichtere, kreuz und quer verflochtene Fibrillenbündel (WECHSLER und HAGER, 1961). Die noch von STEWART (1955) als nur relativ angesehene Vermehrung des Bindegewebes im atrophischen Muskel erweist sich nach den Untersuchungen von TOMANEK und LUND (1973) auch als absolute Zunahme. Dabei werden bereits nach 3 Wochen im roten M. soleus 5-fach und im roten, lateralen und weißen, medialen Anteil des M. vastus lateralis 2-3-fach höhere Hydroxyprolinkonzentrationen, verglichen mit den Kontrollmuskeln, gefunden. Elektronenmikroskopisch werden vermehrt Fibrozyten und ihre Fortsätze erkannt (WECHSLER und HAGER, 1961). Diese Autoren beschreiben neben der Zunahme an interstitiellem Bindegewebe einen lipomatösen Umbau in Art einer Akkumulation von Fettzellen, die auch von weiteren Untersuchern angeführt wird (ADAMS, 1975; GUTMANN und ZELENKA, 1962; TOWER, 1935, 1939). Nach ADAMS (1975) stellt die fortschreitende Zunahme an Fett- und Bindegewebe das Ergebnis einer Differenzierung von

präexistenten mesenchymalen Zellen dar. Diese Meinung, die auch von GUTMANN und ZELENÄ (1962) geteilt wird, steht im Gegensatz zu früheren Auffassungen. So nimmt TOWER (1935, 1939) eine Transformation von Muskelgewebe zu Bindegewebe an und benennt dieses Phänomen als fibrotische Entdifferenzierung (fibrotische Metaplasie). Einen Beweis für eine direkte Transformation ist jedoch nach ADAMS (1975) bis heute nicht erbracht.

Der letztliche Ersatz von degenerierten Muskelfasern durch Fettzellen mit einer variablen Beteiligung von Retikulinfibrillen im Endomysium und Kollagen im Perimysium stellt nach ADAMS (1975) das letzte, ultimative Stadium in der Denervationsatrophie eines Muskels dar.

3.10. Histochemische und biochemische Alterationen der Muskelfasern nach experimenteller Denervation

3.10.1. Enzyme des aeroben und anaeroben Metabolismus

Quantitative Untersuchungen der Enzymaktivität denervierter Muskeln zeigen einen uneinheitlichen Verlust von Enzymaktivität, der in roten und weißen Muskeln unterschiedlich und von dem untersuchten Enzym abhängig ist.

HOGAN et al. (1965) untersuchten Enzyme des weißen Rattengastrocnemiusanteils und des roten M. soleus. Während sie im M. gastrocnemius eine verminderte Aktivität vor allem von glykolytischen Enzymen (Pyruvatkinase, Aldolase) beobachteten, zeigt der M. soleus eher einen zunehmenden Verlust von Enzymen, die mit dem aeroben Metabolismus assoziiert sind (Malatdehydrogenase, Isocitratdehydrogenase); die Enzymaktivitäten werden in einem Zeitraum von 7 bis 56 Tage nach Denervation gemessen. Diese Ergebnisse werden von ROMANUL und HOGAN (1965) in histochemischen Untersuchungen voll bestätigt. Sowohl die Cytochromoxydase als auch die Succinatdehydrogenase zeigen besonders starke Aktivitätsabnahmen in den Fasern, in denen sie normalerweise hohe Konzentrationen aufweisen (M. soleus) und keine bzw. nur gerin-

ge Änderungen in Fasern, in denen ihre Aktivität auch unter normalen Bedingungen gering ist (M. gastrocnemius). Die höchste Abnahme der Enzymaktivität erfolgt nach ROMANUL und HOGAN (1965) subsarkolemmal, was gut mit der stets beobachteten Abnahme der für rote Fasern charakteristischen subsarkolemmalen Mitochondrienaggregationen korreliert (GAUTHIER und DUNN, 1973). HOGAN et al. (1965) interpretieren ihr Ergebnis als metabolische Entdifferenzierung der Muskel- und Fasertypen, deren enzymatisches Profil ihre spezifische Struktur verliert.

Auch aus den von GAUTHIER und DUNN (1973) publizierten Ergebnissen geht hervor, daß nach 2 Wochen Denervation der M. semitendinosus der Ratte eine mehr homogene Population von Fasern enthält, die roten und intermediären Fasern ähneln. Diese homogene Population könne entweder Folge einer Fasertransformation von einem zu einem anderen (unreiferen) Typ sein oder den Verlust eines bestimmten Fasertyps darstellen (hier Typ II).

Neben ROMANUL und HOGAN (1965) finden auch andere Autoren nach einigen Wochen deutliche Aktivitätsabnahmen der meisten untersuchten oxydativen Enzyme, die den Unterschied zwischen den verschiedenen Fasertypen abschwächen (HOGENHUIS und ENGEL, 1965; HUMOLLER et al., 1950, 1951, 1952; NACHMIAS und PADYKULA, 1958; WUERKER und BODLEY, 1973). HOGENHUIS und ENGEL (1965) verfolgen die Aktivitätsabnahmen bis über 11 Wochen nach Denervation. Zu diesem Zeitpunkt fehlen für einige oxydative Enzyme (Succinatdehydrogenase) Aktivitätsanzeichen völlig, andere zeigen nur noch eine sehr geringe Aktivität.

Für die Myosin-ATPase werden unterschiedliche Ergebnisse aufgezeigt. So finden NACHMIAS und PADYKULA (1958) einen geringen Anstieg dieses Enzyms im Rattensoleus und M. biceps femoris nach 2-wöchiger Versuchsdauer. HOGENHUIS und ENGEL (1965) hingegen beschreiben einen geringen Abfall der Myosin-ATPase-Aktivität im M. gastrocnemius des Meerschweinchens. Im weißen M. tibialis anterior der Ratte finden MORITA et al. (1969) ebenfalls einen Abfall der Myosin-ATPase-Aktivität, der besonders

deutlich um die ehemaligen neuromuskulären Kontaktstellen ausgeprägt ist. Unterschiedliche Reaktionen weißer und roter Muskeln publizieren KARPATI und ENGEL (1968b). In einem Untersuchungszeitraum von 36 Wochen finden sie keine Veränderungen der Myosin-ATPase-Aktivität im weißen M. gastrocnemius und im weißen M. plantaris, aber vermehrt positive Myosin-ATPase-Reaktionen in den Muskelfasern des roten M. soleus, die auch TOMANEK und LUND (1973) beobachteten. SMITH (1965) beschreibt einen Verlust von glykolytischer Aktivität und einen Anstieg von Mitochondrien mit nur geringer Krebszyklusaktivität in weißen Fasern. Für rote Fasern des M. soleus bemerken SYROVY et al. (1972) eine erhöhte Myosin-ATPase-Aktivität, die gut mit der gleichfalls registrierten, verkürzten Kontraktionszeit korreliert.

Insgesamt sprechen diese Befunde für die These von HOGAN et al. (1965) und ROMANUL und HOGAN (1965), daß eine selektive Empfindlichkeit weißer und roter Muskeln vorliegt. Vor allem dann wird ein Abfall der Enzymaktivität gemessen, wenn sie in normalen Muskeln hoch ist. Diese Beobachtung und der Zuwachs von Myosin-ATPase in Fasern mit normalerweise geringer Konzentration führt zu einer Angleichung der Fasertypen und ist als Zeichen einer gewissen Entdifferenzierung der Muskelfasern anzusehen.

DE REUCK et al. (1977) sprechen nach 2 Wochen allgemein von einer mangelnden histochemischen Differenzierbarkeit der verschiedenen Fasertypen. Eine sich vermindernde Fasertypenunterscheidbarkeit berichten BEERMANN et al. (1977) bei Schweinen mit zunehmender Zeit nach Denervation. Nach 10 - 11 Wochen fehlt eine Fasertypendifferenzierung in der Phosphorylase-Reaktion und die ATPase-Aktivität ist vermindert. Aus ihren Ergebnissen folgern BEERMANN et al. (1977), daß nach Denervation die untersuchten Muskeln zu einer histochemisch homogenen Population von Muskelfasern tendieren. Dies zeigt nach BEERMANN et al. (1977) die essentielle Bedeutung des trophischen Einflusses des Nervensystems für die Aufrechterhaltung der histochemischen Fasertypenunterschiede.

Auch RILEY und ALLIN (1973) gelingt eine histochemische Identifizierung von Muskelfasertypen nach 2 Monaten nur noch mäßig. Nach 3 Monaten sehen sich alle Fasern ähnlich und zeigen einheitlich nur noch geringe Enzymaktivitäten. Nach ihren Beobachtungen trifft dies jedoch nicht in gleichem Maße für die Myosin-ATPase-Aktivität zu, die lange auch in ihren Faserunterschieden erhalten bleibt. Dies wird auch von GUTH et al. (1971) bestätigt.

3.10.2. Glykogengehalt

Über den Glykogengehalt des denervierten Muskels liegen unterschiedliche Angaben vor. NACHMIAS und PADYKULA (1958) und HOGENHUIS und ENGEL (1965) berichten von einem deutlichen Abfall des in der PAS-Reaktion dargestellten Glykogengehaltes in allen Fasertypen. Dieser Prozeß wird nach 1 - 2 Wochen sichtbar und ist nach 2 Wochen bereits deutlich fortgeschritten. Nach 5 Wochen sehen HOGENHUIS und ENGEL (1965) den Glykogengehalt stark reduziert und am Ende des 2. Monats läßt sich Glykogen nur noch vereinzelt in kleinen Muskelfasern darstellen. Prinzipiell werden diese Beobachtungen auch von PELLEGRINO und FRANZINI (1963) gestützt, nur finden sie nach 2 Wochen einen noch sehr variablen Glykogengehalt in den einzelnen Muskelfasern. Erst in den späteren Stadien, nach 2 - 3 Monaten, nehmen auch diese Autoren einen absolut reduzierten Glykogengehalt in allen atrophierenden Fasern an. Nach HOGENHUIS und ENGEL (1965) findet parallel zum Abfall des Glykogengehaltes ein deutlicher Aktivitätsverlust von Leitenzymen des Glykogenstoffwechsels statt. Dabei sind sowohl Enzyme für den Glykogenabbau (Phosphorylase) als auch Enzyme für den Glykogenaufbau (Glykogensynthetase) betroffen (CANAL und FRATTOLA, 1968; HOGENHUIS und ENGEL, 1965). Auch in den Arbeiten von HUMOLLER et al. (1951) wird auf eine Reduktion des Glykogengehaltes in atrophierenden Fasern hingewiesen. GUTMANN et al. (1966) sehen vor allem eine verminderte Kapazität in der Glykogensynthese als entscheidend für die Reduktion des Glykogengehaltes im Hemidiaphragma der Ratte an.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Autoren hält DAVID (1967) einen hohen Glykogengehalt in atrophischen Muskelzellen für besonders auffällig. Elektronenmikroskopisch können sowohl von MUSCATELLO und PATRIARCA (1968) als auch von MANOLOV und OVTSCHAROFF (1974) vermehrt Akkumulationen von Glykogengranula im denervierten Muskel festgestellt werden. Daraus schließen diese Autoren in Übereinstimmung mit DAVID (1967) auf einen erhöhten Glykogengehalt der Muskelfaser als Folge der Denervation. Eine parallele histochemische Bestätigung ihrer Ergebnisse liegt nicht vor.

GAUTHIER und DUNN (1973) versuchen sowohl cytochemisch als auch ultrastrukturell den erhöhten Granulagehalt der atrophischen Fasern zu klären. Während im Innern der Fasern PAS-positives Material in unregelmäßiger Verteilung und in unterschiedlicher Menge nachgewiesen wird, stellen sich die subsarkolemmalen Granulaakkumulate in der PAS-Reaktion negativ dar. Hingegen wird in der Eosin-Methylenblaufärbung unter der Muskelfasermembran ein Ring deutlicher Basophilie sichtbar. Dieser basophile, subsarkolemmale Ring findet sich nicht in den normalen Muskelfasern des M. semitendinosus. Nach GAUTHIER und DUNN (1973) spricht die deutliche Basophilie dafür, daß es sich bei den subsarkolemmalen Granula um Ribosomen und nicht um Glykogengranula handelt. Diese Erscheinung wird in roten, intermediären und weißen Fasern gleichermaßen angetroffen.

3.10.3. Targetfasern

3.10.3.1. Struktur

ENGEL (1961) beobachtet in Muskelfasern denervierter Muskeln eine spezielle Struktur-anomalie, die sich histochemisch im Querschnitt in einer ringartigen, dreizonalen Gliederung der Faser äußert:

- I) Zone mit mehr oder weniger zentraler Lokalisation
- keine Myosin-ATPase-Aktivität

- keine mitochondriale, oxydative Enzymaktivität (Succinatdehydrogenase, Lactatdehydrogenase, Cytochromoxydase)
- kein Nachweis von Glykogen in der PAS-Reaktion;

II) intermediäre Zone

- erhöhte Myosin-ATPase-Aktivität
- herabgesetzte bzw. keine mitochondrialen, oxydativen Enzymreaktionen
- variabler Glykogengehalt (erhöht und vermindert);

III) periphere Zone

normale histochemische Reaktionen mit den angewandten Methoden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen stammen unter anderem von SCHOTLAND (1969), der in der zentralen Zone myofibrilläre Anomalien beschreibt, in denen Querstreifungen nicht mehr nachweisbar sind. Es findet sich ein ausgeprägtes Z-Bandströmen ('smearing' oder 'streaming' der Z-Bänder) mit der Bildung wellenförmiger, dichter Bänder, aus denen eine Auflösung der üblichen Sarkomerorganisation resultiert. Mitochondrien fehlen in der zentralen Zone. Die intermediäre Zone grenzt sich von der zentralen Zone deutlich ab, jedoch findet sich keine besondere Struktur als Grenzmembran. Sarkomere sind erhalten, jedoch sind die Z-Scheiben unregelmäßig geformt. Mitochondrien sind vermindert. Die periphere Zone zeigt kaum Veränderungen zu einer normalen Faser (SCHOTLAND, 1969).

Nach Denervation werden Targetfasern in überwiegendem Maße in Typ I-Fasern gesehen (ARMBRUSTMACHER, 1978; ENGEL, 1961, 1962; FIDZIANSKA et al., 1974; DE REUCK et al., 1977; TOMANEK und LUND, 1973). Sie weisen meist Faserkaliber auf, die denen normaler Muskeln entsprechen und zeigen normale Kerne in subsarkomemaler Position (ENGEL, 1961).

3.10.3.2. Pathogenese

Das Targetphänomen wird von ENGEL (1961, 1962) als Zeichen einer Skelettmuskeldenervation interpretiert. Da Targetfasern meist normale Faserkaliber aufweisen, schließt er auf eine erst kürzlich erfolgte Denervation. Auch für SCHMITT (1979) gilt das Auftreten von Targetfasern als Zeichen eines frühen Stadiums der Denervationsatrophie, in der sie als Übergangsform zeitlich begrenzt auftreten.

DUBOWITZ (1967c) findet Targetfasern hingegen als Ausdruck einer bereits erfolgten Reinnervation einer denervierten Faser. Darauf verweisen auch weitere Autoren (DE COSTER et al., 1976; KOVARSKY et al., 1973; DE REUCK et al., 1977). DE REUCK et al. (1977) sehen im Targetphänomen eine reversible Veränderung in den Muskelfasern. Targetfasern treten nach DE REUCK et al. (1977) dann auf, wenn der Muskel seine funktionelle Kapazität wiedererlangt. Typ I-Targetfasern stammen von denervierten Muskelfasern ab, die ihre gesamte Enzymaktivität verloren haben. Nach Reinnervation vergrößern sich diese und zeigen zunehmend eine variable Aktivität mitochondrialer Enzyme (DE REUCK et al., 1973). Diese Fasern werden zu Target- bzw. Targetoidfasern, bis die Reinnervation beendet ist und werden auch von diesen Autoren als Übergangsformen in dem Prozeß der Faserregeneration angesehen (DE COSTER et al., 1976; DE REUCK et al., 1973).

Auch wenn es als sicher gelten kann, daß das Targetphänomen als cytochemische und Struktur-anomalie der Muskelfaser auch im Rahmen weiterer myopathischer Prozesse (z.B. Tenotomie) auftritt und somit nicht ausschließlich Ausdruck einer Denervationsatrophie ist, wird für diese strukturelle Alteration in Typ I-Muskelfasern insbesondere eine Störung der trophischen Einflüsse des Nervensystems als wesentlich angesehen (DE REUCK et al., 1977).

3.10.4. Weitere histochemisch erkennbare Strukturanomalien der Muskulatur

3.10.4.1. 'Small angular fibers'

Bei diesen atrophischen Fasern handelt es sich um kleine, polygonal geformte Muskelfasern, die in den Muskelfaszikeln einzeln oder in kleinen Gruppen auftreten und einen besonders starken Reaktionsausfall bei der Darstellung oxydativer Enzyme besitzen, der deutlich über dem von normalen, innervierten Typ I-Fasern liegt (ENGEL et al., 1966, DUBOWITZ und BROOKE, 1973). Die myofibrilläre ATPase-Reaktion kann sowohl positiv als auch negativ ausfallen, so daß diese Fasern in ihrem Reaktionsmuster Typ IIA- oder Typ I-Fasern gleichen. Nach PONGRATZ (1976) spricht ihr Vorliegen für einen beginnenden oder progredienten Denervierungsprozeß, ist allerdings dafür nicht absolut spezifisch. ARMBRUSTMACHER (1983) sieht im Auftreten von 'angular atrophic fibers' einen charakteristischen, auf einen neuropathischen Prozeß (Denervation) weisenden Befund.

3.10.4.2. Fasern mit sarkoplasmatischen Massen ('sarcoplasmic masses')

Solche Muskelfasern enthalten irregulär geformte Ansammlungen von Material in beliebigen Faserarealen, das sich stark mit oxydativen Enzymreaktionen anfärbt. Im Bereich der sarkoplasmatischen Massen fehlen myofibrilläre Strukturen und ATPase-Aktivitäten. Sie werden von ENGEL et al. (1966) lediglich nach Tenotomie, nicht aber nach Denervation beobachtet.

3.10.4.3. Fasern mit tubulären oder mitochondrialen Aggregaten

Diese Fasern zeigen speziell in subsarkolemmalen Faserbezirken kleinere Bezirke besonders hoher Aktivität oxydativer Enzyme, bei denen es sich elektronenmikroskopisch entweder um tubuläre Proliferationen oder um Aggregationen von vergrößerten Mito-

chondrien handelt, die einen Defekt in der oxydativen Phosphorylierung aufweisen.

Während die tubulären Proliferationen nur in Typ II-Fasern beobachtet wurden, sind die mitochondrialen Aggregationen auf Typ I-Fasern limitiert (ENGEL, 1970; ENGEL et al., 1966).

Die tubulären Proliferationen der Typ II-Fasern zeigen eine negative Reaktion mit der Succinatdehydrogenase, die mitochondrialen Aggregationen dagegen eine deutlich positive Reaktion (ENGEL, 1970).

3.10.4.4. 'Moth eaten fibers'

Diese Fasern sind ebenfalls nach Darstellung oxydativer Enzyme beobachtet worden und treten überwiegend in Typ I-Fasern in Erscheinung. Die Desintegration des intermyofibrillären Netzwerkes mit fokalem Verlust und Anstieg der Färbeintensität (Folge passiver Akkumulation von Mitochondrien und anderen intermyofibrillären Membrankomponenten durch den Abbruch myofibrillären Materials) führt zu einem mottenfraßähnlichen Querschnittsbild der Muskelfaser (ENGEL, 1970; ENGEL et al., 1966). PONGRATZ (1976) sieht diese Fasern als Zeichen einer frühen, histologisch noch unzuverlässig faßbaren Faserschädigung.

3.10.4.5. Vakuolisierte Muskelfasern

Im Rahmen degenerativer Faserprozesse werden nach Denervation in meist nur geringem Ausmaß (deutlicher nach Tenotomie) zentrale Vakuolen in Fasern beobachtet, die ENGEL et al. (1966) als Dilatationen des endoplasmatischen Retikulums ansehen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Tiermaterial

Für die Untersuchungen standen 21 männl./kastr. und weibliche Schweine der Deutschen Landrasse aus eigener Aufzucht zur Verfügung.

Im Alter von 54 bzw. 56 Tagen wurde 15 Tieren ein ca. 2 cm langer Abschnitt des N. ischiadicus der linken Hinterextremität reseziert. Die Sedation der Tiere erfolgte mit 2 mg/kg Azaperon (Stresnil, Janssen Pharmaceutica). Kurz vor dem operativen Eingriff wurden die Tiere mit 2 mg/kg Metomidat (Hypnodil, Janssen Pharmaceutica) analgesiert. Mit einem Schnitt 5 cm parallel zum Kreuzbein wurde die Haut durchtrennt, im weiteren der oberflächliche und mittlere Kruppenmuskel stumpf auseinandergetrennt und der auf dem M. gluteus profundus liegende N. ischiadicus isoliert. Ein 2 cm langer Nervenabschnitt wurde mit Arterienklemmen ergriffen und proximal und distal scharf abgetrennt. Nach üblicher Wundversorgung und Wundverschluß erfolgte die Heilung komplikationslos.

6 Tiere dienten als Kontrolltiere.

2. Versuchsanordnung

Für die Verlaufsuntersuchungen wurden 3 Altersgruppen (A1 - A3) gebildet. Zusätzlich wurde eine gesonderte Altersgruppe (A0) mit 2 Kontrolltieren etabliert, die den Zustand der Muskulatur für den Versuchsanfang dokumentieren soll.

Die Haltung der Tiere erfolgte in einem Stall mit Betonboden und reichlich Stroheinstreu. Wasser stand über Tränkeautomaten frei zur Verfügung; die Fütterung erfolgte ad libitum mit Schweinemastalleinfutter.

Die Tab. 1 zeigt die Gesamtzahl der Versuchs- und Kontrolltiere und ihre Einteilung in Altersgruppen. Dabei handelt es sich bei den Pr.Nr. 1, 2, 3, 4, 10 und 17 um Kontrolltiere, die anderen sind Versuchstiere.

Tab. 1:

Einteilung der Versuchs- und Kontrolltiere in Altersgruppen (A).

Alters- gruppen	Versuchsanfang				Versuchsende		
	Pr.- Nr.	Ge- schlecht	Alter (Tage)	Körper- gewicht (kg)	Alter (Tage)	Lebend- gewicht (kg)	Versuchs- dauer (Tage)
A 0	1	m./kast.	52	14	52	14	0
A 0	2	w.	52	15	52	15	0
A 1	3	w.	56	23	79	44	23
A 1	4	m./kast.	56	20	79	37	23
A 1	5	w.	56	19	76	36	20
A 1	6	m./kast.	56	14	76	30	20
A 1	7	m./kast.	56	10	76	21	20
A 1	8	w.	56	15	78	25	22
A 1	9	m./kast.	56	12	78	28	22
A 2	10	m./kast.	56	17	98	51	42
A 2	11	m./kast.	54	17	96	51	42
A 2	12	w.	54	25	96	50	42
A 2	13	m./kast.	56	18	97	50	41
A 2	14	m./kast.	56	16	97	45	41
A 2	15	m./kast.	56	18	99	48	43
A 2	16	w.	56	15	99	45	43
A 3	17	m./kast.	56	17	137	87	81
A 3	18	w.	54	23	136	98	82
A 3	19	w.	54	17	136	82	82
A 3	20	w.	54	23	138	78	84
A 3	21	w.	54	23	138	87	84

3. Untersuchungsgang

3.1. Gewichtsbestimmungen der Muskulatur

Für die Gewichtsbestimmungen der Schenkelmuskulatur wurden das Becken und die Hintergliedmaßen zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbel von dem restlichen Schlachtkörper abgetrennt. Die beiden Hinterextremitäten wurden median im Kreuzbein voneinander getrennt, der Schwanz zwischen Kreuzbein und dem ersten Schwanzwirbel und die Spitzbeine im Gelenk abgesetzt. Haut und Unterhaut wurden abpräpariert.

Gewogen wurden der M. semitendinosus, der M. biceps femoris und der M. semimembranosus beider Hinterextremitäten. Nach Entbeinen wurde zusätzlich das Gewicht der restlichen Schenkelmuskulatur bestimmt und das Gesamtgewicht der Muskulatur jeder Hinterextremität ermittelt.

3.2. Histologische Untersuchungsmethoden

Jeweils aus oberflächlichen und tiefen Lagen des M. semitendinosus, des M. biceps femoris und des M. semimembranosus wurden Muskelproben zur histologischen Untersuchung entnommen.

Die aus der Muskelmitte entnommenen Proben wurden zu kleinen Stückchen von 2 - 3 cm Kantenlänge und 0,5 - 1 cm Dicke zurechtgeschnitten und sofort in eine feuchte Kammer überführt, in der sie 30 Minuten belassen wurden. Danach folgte die Fixation in isotonischem, 4%igem Formalin. Die Einbettung der Muskelproben erfolgte in Paraplast.

Von den eingebetteten Muskelproben wurden bis zu 7 µm dicke Schnitte angefertigt, die folgenden Färbungen unterzogen wurden:

- a) Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit Alaunhämatoxylin nach Harris;
- b) Massonsche Trichromfärbung mit Modifikation nach Goldner;

- c) Toluidinblaufärbung mit 0,1%iger Farblösung (pH 7);
- d) PAS-Reaktion nach Hotchkiss.

Weiterhin standen für die histologischen Untersuchungen 0,5 µm dicke Semidünnschnitte zur Verfügung, die mit dem Ultracut (Ultramikrotom der Firma Reichert-Jung) geschnitten und mit alkalischer 0,5%iger Toluidinblaulösung bei 45°C gefärbt wurden.

3.3. Enzymhistochemische Untersuchungsmethoden

Die enzymhistochemischen Untersuchungen erfolgten an Muskelproben, die direkt nach der Tötung der Tiere aus den unter 3.2. angeführten Muskellagen entnommen wurden. Dabei wurden parallel zur Faserrichtung ca. 3 - 5 cm lange Muskelzylinder mit 0,5 - 0,8 cm Durchmesser freipräpariert. Die ebenfalls aus der Muskelmitte stammenden Muskelzylinder wurden in 0,5 - 0,8 cm lange Abschnitte geteilt, die sogleich in mit flüssigem Stickstoff gekühltem Isopentan schockgefroren und bei -80°C gelagert wurden. Von diesen Muskelabschnitten wurden am Kryostaten (Frigocut Modell 2700 der Firma Reichert-Jung) 10 µm dicke Schnitte hergestellt.

Zur enzymhistochemischen Darstellung wurden zwei Verfahren gewählt. Zum einen wurde die myofibrilläre ATPase-Aktivität der Muskelfasern bei pH 9,4 dargestellt, die schnelle und langsame bzw. Typ II- (dunkle bis schwarze Anfärbung) und Typ I-Fasern (keine Anfärbung) mit hoher Spezifität differenziert. Die ATPase-Reaktion schien auch deshalb von besonderem Wert, da nach GUTH et al. (1971) und RILEY und ALLIN (1973) damit eine histochemische Identifizierung von Muskelfasern auch längere Zeit nach der Denervation noch gelingen soll.

Als ein charakteristisches Enzym des oxydativen Stoffwechsels wurde die mitochondrial gebundene Succinatdehydrogenase dargestellt, die eine Unterscheidung von Typ I und Typ IIA-Fasern einerseits (blaue Farbgranula im Sarkoplasma) und von Typ IIB-Fasern andererseits (keine Anfärbung) erlaubt.

Für die ATPase- und die SDH-Färbungen wurde nach der von BADER (1981) im einzelnen beschriebenen Methodik vorgegangen.

3.4. Elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden

Auch für die Herstellung ultrastruktureller Schnittpräparate wurden direkt im Anschluß an die Tötung der Tiere Muskelproben aus oberflächlichen und tiefen Muskellagen des M. semitendinosus entnommen. Parallel zur Faserrichtung wurden etwa 2 mm lange und 1 mm dicke Faserbündel für 2 Stunden in 4%igem Glutaraldehyd vorfixiert. Nach Pufferspülungen erfolgte die Nachfixation in 1%igem Osmiumtetroxyd. Danach wurden die Schnitte in 5%igem Uranylacetat blockkontrastiert und nach Entwässerung über die Alkoholreihe und in Propylenoxyd in Kunststoff (Epon 812) eingebettet.

Aus diesem Material wurden Semidünnschnitte angefertigt, die orientierend lichtmikroskopisch untersucht wurden. Danach wurden aus einem Areal der Semidünnschnitte 60 - 90 nm dicke Ultradünnschnitte hergestellt, die mit Bleicitrat kontrastiert und ultrastrukturell (Zeiss EM 10) untersucht wurden.

3.5. Histometrische Untersuchungsmethoden

Von den Muskelfaserquerschnitten, die mit der ATPase- und SDH-Reaktion gefärbt waren, wurden Mikrophotographien mit 40-facher und 100-facher Vergrößerung hergestellt. Die Mikrophotographien dienten zur Ermittlung der Faserqualität und der Faserquerschnittsflächen.

3.5.1. Bestimmung der Faserqualität

Mindestens drei Muskelfaszikel, die ein deutlich begrenzendes Perimysium zeigten, wurden in der 40-fachen Vergrößerung ausge-

zählt. Dabei wurden für jeden untersuchten Muskelabschnitt der prozentuale Anteil der Typ II- und Typ I-Fasern in der ATPase-Färbung und der Anteil von Typ I- und Typ IIA-Fasern einerseits und der von Typ IIB-Fasern andererseits in der SDH-Färbung bestimmt. Rechnerisch wurde indirekt der Anteil an intermediären Muskelfasern (Typ IIA) in der von BADER (1981) angegebenen Weise aus beiden Färbungen ermittelt.

Für denervierte Muskelfasern wurde auf eine Bestimmung der Faserqualität (Fasertypanteile) verzichtet, da eine sichere Fasertypenidentifikation lediglich nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer und nur in der ATPase-Reaktion möglich war. Für denervierte Fasern erfolgte eine deskriptive und semiquantitative Bewertung der beiden enzymhistochemischen Reaktionen.

3.5.2. Bestimmung der Faserquerschnittsflächen (Fasergröße)

a) Intakte Muskeln

Die Fasergrößen von Typ II- und Typ I-Fasern wurden in der ATPase-Darstellung an zwei Aufnahmen mit 100-facher Vergrößerung ermittelt. Für die Ausmessung der Faserquerschnittsflächen beider Fasertypen stand das Flächenmeßgerät MOP AM 1 (Firma Kontron) zur Verfügung. Es wurden in jeder Muskelprobe die Flächen von 50 Typ II-Fasern und 25 bzw. 50 Typ I-Fasern faserbündelweise ausgemessen. Aus allen gemessenen Typ II- bzw. Typ I-Fasern wurde für jede Muskelprobe das arithmetische Mittel mit Standardabweichung (Kaliberstreuung) errechnet und der Variabilitätskoeffizient (nach PONGRATZ, 1976; Standardabweichung: arithmetisches Mittel $\times$ 100) als charakteristische Größe für die Kalibervariation bestimmt.

b) Denervierte Muskeln

Für die Versuchstiere nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer (Altersgruppe 1) wurden in jeder Muskelgruppe 100 denervierte Typ II-Fasern und 25 bzw. 50 denervierte Typ I-Fasern in der gleichen Art wie für die intakten Muskeln ausgemessen und das arithmeti-

sche Mittel mit Standardabweichung und der Variabilitätskoeffizient errechnet. Nach 41 - 43 und 82 - 84 Tagen Versuchsdauer (Altersgruppen 2 und 3) erfolgte für jede Muskelprobe die Ausmessung von 100 denervierten Muskelfasern ohne weitere Fasertypenspezifizierung.

Zur Darstellung von Fasergrößenverteilungen der denervierten Muskelfasern wurden Fasergrößenhistogramme gewählt, in denen die denervierten Fasern in Größenklassen von $448 \mu\text{m}^2$ Klassenbreite aufgeteilt sind und die relative Häufigkeit in %, mit der sie eine der Größenklassen belegen, angegeben ist.

4. Untersuchungsergebnisse

4.1. Gewichtsbestimmungen

4.1.1. Lebendgewichte

Die Lebendgewichte der Versuchs- und Kontrolltiere sind nicht nur zwischen den einzelnen Altersgruppen unterschiedlich, sondern variieren auch innerhalb einer Altersgruppe.

Dabei zeigen vor allem die Tiere im Alter von 76 - 79 Tagen (Altersgruppe 1) deutliche Gewichtsunterschiede (siehe Tab. 1). Die Lebendgewichte der nichtoperierten Kontrolltiere dieser Altersgruppe liegen zum Teil deutlich höher als die der denervierten Tiere. Dabei dürften die niedrigeren Gewichte der denervierten Tiere dieser Altersgruppe wahrscheinlich auf die Operation zurückzuführen sein.

Wesentlich geringer gestalten sich die Unterschiede im Lebendgewicht der Tiere im Alter von 96 - 99 Tagen (Altersgruppe 2), wobei vor allem auch das nichtoperierte Kontrolltier nur unwesentliche Gewichts differenzen zu den denervierten Tieren zeigt. Dies trifft in etwa gleichem Maße auch für das Kontrolltier und die denervierten Tiere im Alter von 136 - 138 Tagen zu (Altersgruppe 3), wobei das Lebendgewicht des Kontrolltieres etwa dem durchschnittlichen Lebendgewicht der denervierten Tiere entspricht.

4.1.2. Gewicht der Schenkelmuskulatur

4.1.2.1. Gewichtsentwicklung der Kontrolltiere

Die absoluten Gewichte der Schenkelmuskulatur der sechs Kontrolltiere sind in Tab. 2 aufgetragen. Daraus geht hervor, daß für jede folgende Altersgruppe höhere Gewichte feststellbar sind, wobei am Ende des Versuchszeitraumes nach 138 Tagen das

Kontrolltier eine über sechsfach schwerere Schenkelmuskulatur als die beiden Kontrolltiere am Versuchsanfang im Alter von 52 Tagen (Altersgruppe 0) aufweist. Weiterhin kann erkannt werden, daß die absoluten Gewichte der linken und rechten Schenkelmuskulatur der Kontrolltiere voneinander differieren. Werden jedoch die relativen Gewichte der linken und rechten Schenkelmuskulatur miteinander verglichen, ergibt sich eine nur sehr geringe Differenz (relatives Gewicht = Gewicht der Schenkelmuskulatur in % des Körpergewichtes). Während aus den absoluten Gewichten ein deutlicher Gewichtszuwachs der Schenkelmuskulatur ablesbar ist, weist das relative Gewicht der Schenkelmuskulatur der Kontrolltiere in den Altersgruppen 1 - 3 nur geringgradige Unterschiede auf. Nur im Vergleich mit den Werten der beiden Kontrolltiere im Alter von 52 Tagen ergibt sich ein Hinweis auf einen Anstieg.

Tab. 2:

Entwicklung der Schenkelmuskulatur der Kontrolltiere
Gewichtsangaben in g und in % Körpergewicht (KG).

		links			rechts		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 0	52	1	950	6,78	913	6,52	7
A 0	52	2	1008	6,72	1013	6,75	1
A 1	79	3	3233	7,35	-	-	
A 1	79	4	-	-	2661	7,19	2
A 2	98	10	3747	7,35	3699	7,25	1
A 3	137	17	6195	7,12	6566	7,55	6

4.1.2.2. Gewichtsentwicklung der Versuchstiere im Vergleich mit den Kontrolltieren

a) operierte Schenkelseite

Auch für die denervierte Schenkelseite der Versuchstiere kann aus den absoluten Gewichten insgesamt noch ein deutlicher Anstieg des absoluten Gewichtes abgelesen werden. Die absoluten Gewichte sind jedoch für alle Versuchstiere, verglichen mit dem jeweiligen gleichaltrigen Kontrolltier, deutlich niedriger (geringerer Gewichtszuwachs).

Wird die linke, denervierte Schenkelmuskulatur in % der rechten, nichtoperierten Schenkelmuskulatur ausgedrückt, kann eine Zunahme der Gewichts Differenz zwischen linker und rechter Schenkelmuskulatur beobachtet werden.

Die rechte Schenkelmuskulatur ist in der Altersgruppe 1 um 28 - 35%, in der Altersgruppe 2 um 36 - 41% und in der Altersgruppe 3 um 42 - 49% schwerer als die denervierte, linke Seite. Gleichzeitig kann auf diesem Weg auch für die noch wachsende und z.T. denervierte Schenkelmuskulatur erkannt werden, daß eine relative Gewichtsabnahme nach Denervation die Folge ist, trotz eines absoluten Gewichtszuwachses. Auch die relativen Gewichte (in % Körpergewicht) der denervierten Schenkelmuskulatur zeigen deutlich geringere Werte als die Kontrolltiere und sind auch im Vergleich mit dem gemittelten Wert der Kontrolltiere im Alter von 52 Tagen deutlich niedriger (siehe Tab. 3).

b) nichtoperierte Schenkelseite

Ein besonders deutlicher Anstieg des absoluten Gewichtes kann aus den Gewichtswerten der nichtoperierten Schenkelmuskulatur der Versuchstiere abgelesen werden, wobei die absoluten Gewichte in den Altersgruppen 3 (Alter 136 - 138 Tage) und 2 (Alter 96 - 99 Tage) höher liegen als die absoluten Gewichtswerte gleichaltriger Kontrolltiere. Ein anderes Bild findet sich in der Altersgruppe 1 (Alter 76 - 79 Tage), in der alle Versuchstiere kein höheres Gewicht als die beiden Kontrolltiere aufweisen.

Aus dem Vergleich der relativen Gewichte untereinander werden deutlich höhere relative Gewichte in der Altersgruppe 3, z.T. deutlich höhere relative Gewichte in der Altersgruppe 2 und nur einmal ein deutlich höheres relatives Gewicht in der Altersgruppe 1 ermittelt, verglichen mit den relativen Gewichten der Kontrolltiere. Somit sprechen die absoluten und relativen Gewichtswerte der nichtoperierten Schenkelmuskulatur in den Altersgruppen 2 und 3 für eine ausgeprägtere Gewichtsentwicklung, verglichen mit der Schenkelmuskulatur der Kontrolltiere (siehe Tab. 3).

Tab. 3:

Entwicklung der Schenkelmuskulatur der Versuchstiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links (denerv.)			rechts (intakt)		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 1	76	5	1774	4,93	2594	7,21	32
A 1	76	6	1507	5,02	2128	7,09	29
A 1	76	7	837	3,98	1157	5,51	28
A 1	78	8	1227	4,91	1774	7,09	31
A 1	78	9	1630	5,82	2512	8,97	35
A 2	96	11	2741	5,38	4468	8,76	39
A 2	96	12	2833	5,67	4526	9,05	37
A 2	97	13	2198	4,40	3527	7,05	38
A 2	97	14	2127	4,73	3553	7,89	40
A 2	99	15	2707	5,64	4243	8,84	36
A 2	99	16	2245	4,99	3820	8,49	41
A 3	136	18	5026	5,13	8708	8,89	42
A 3	136	19	4402	5,37	7826	9,54	44
A 3	138	20	3349	4,29	6587	8,44	49
A 3	138	21	4300	4,94	7800	8,97	45

4.1.3. Gewichtsentwicklung der Einzelmuskeln

4.1.3.1. Kontrolltiere

a) M. semitendinosus

Aus den gemessenen Einzelgewichten des M. semitendinosus werden mit zunehmendem Alter höhere absolute Gewichte gemessen. So wiegt der M. semitendinosus des Kontrolltieres der Altersgruppe 1 (79 Tage) das Vierfache, der Altersgruppe 2 (98 Tage) das Fünffache und der Altersgruppe 3 (137 Tage) das Neunfache des gemittelten Wertes der Kontrolltiere der Altersgruppe 0 (52 Tage).

Auch die relativen Gewichte weisen eine Tendenz zur Zunahme von der Altersgruppe 1 - 3 auf. Im Vergleich mit den Werten der Altersgruppe 0 liegen alle Werte der Altersgruppen 1 - 3 höher.

Zwischen den Einzelgewichten des linken und rechten M. semitendinosus bestehen größere Unterschiede, als für die gesamte Schenkelmuskulatur ermittelt: Die Differenzen zwischen rechtem und linkem M. semitendinosus betragen 4 - 22% in den Altersgruppen 1 - 3. Für den Vergleich wurden die relativen Gewichte in % Körpergewicht herangezogen (siehe Tab. 4).

Tab. 4:

Entwicklung des M. semitendinosus der Kontrolltiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links			rechts		
	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 0	52	1	51	0,36	46	0,33	11
A 0	52	2	49	0,33	41	0,27	20
A 1	79	3	201	0,46	-	-	
A 1	79	4	-	-	179	0,48	4
A 2	98	10	230	0,45	197	0,39	15
A 3	137	17	452	0,52	372	0,43	22

b) M. biceps femoris

Für den M. biceps femoris wird in der Altersgruppe 1 gut das Vierfache, in der Altersgruppe 2 knapp das Fünffache und in der Altersgruppe 3 gut das Achtfache des absoluten Gewichtes gemessen, das für die Kontrolltiere der Altersgruppe 0 am Versuchsanfang ermittelt wurde. Das relative Gewicht verhält sich in analoger Weise wie bei dem M. semitendinosus. In der Differenz zwischen dem linken und rechten M. biceps femoris bestehen geringere Unterschiede als bei dem M. semitendinosus. Sie differieren nur unwesentlich voneinander (siehe Tab. 5).

Tab. 5:

Entwicklung des M. biceps femoris der Kontrolltiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links			rechts		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 0	52	1	127	0,90	135	0,97	6
A 0	52	2	175	1,16	173	1,15	1
A 1	79	3	637	1,45	-	-	
A 1	79	4	-	-	555	1,50	3
A 2	98	10	704	1,38	672	1,32	5
A 3	137	17	1242	1,43	1229	1,41	1

c) M. semimembranosus

Auch für diesen Muskel wird in der Altersgruppe 1 ein vierfach höherer Gewichtswert gemessen; in der Altersgruppe 2 beträgt das absolute Gewicht das gut Vierfache und in der letzten Altersgruppe das Sieben- bis Achtfache des Gewichtes der Kontrolltiere zu Versuchsanfang (52 Tage). Für das relative Gewicht gilt das für die beiden anderen Muskeln Gesagte. Linke und rechte Schenkelseite unterscheiden sich im Gewicht stärker als der M. biceps femoris; die Differenzen betragen in den Altersgruppen 1 - 3 4 - 11%.

Für alle drei Muskeln kann mit zunehmender Versuchsdauer ein deutlich höheres absolutes Gewicht registriert werden, als Ausdruck der Gewichtszunahme während des Wachstums. Die relativen Gewichte in den Altersgruppen 1 - 3 liegen höher als die relativen Gewichte der Kontrolltiere der Altersgruppe 0 (52 Tage), jedoch wird zwischen den Altersgruppen 1 und 3 nur tendenziell eine Zunahme erkennbar (siehe Tab. 6).

Tab. 6:

Entwicklung des M. semimembranosus der Kontrolltiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links			rechts		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 0	52	1	164	1,17	131	0,94	25
A 0	52	2	135	0,90	173	1,15	22
A 1	79	3	645	1,47	-	-	
A 1	79	4	-	-	526	1,42	4
A 2	98	10	650	1,28	593	1,16	10
A 3	137	17	1021	1,17	1150	1,32	11

4.1.3.2. Versuchstiere

4.1.3.2.1. Gewichtsentwicklung der denervierten Seite

a) *M. semitendinosus*

Die absoluten Gewichte des denervierten *M. semitendinosus* zeigen nach 20 - 22 Tagen andauernder Denervation (Altersgruppe 1) im Vergleich zu den Kontrolltieren der Altersgruppe 0 keine höheren Werte. Hingegen weisen 3 Tiere geringgradig niedrigere Gewichtswerte auf. 41 - 43 Tage nach erfolgter Denervation (Altersgruppe 2) sind die Einzelwerte aller Versuchstiere erhöht, wobei bis knapp das Zweifache des absoluten Gewichtes der Altersgruppe 1 gemessen wird. Ein sehr unterschiedliches Bild vermitteln die Gewichtswerte nach 84 Tagen Versuchsdauer (Altersgruppe 3): der niedrigste Wert liegt in etwa bei dem Gewichtswert der Kontrolltiere zu Versuchsanfang (52 Tage), der höchste zeigt gut das dreifache absolute Gewicht.

Aus dem Vergleich der relativen Gewichte untereinander fällt auf, daß die relativen Gewichte der Tiere nach 20 - 22, 41 - 43 und 82 - 84 Tagen andauernder Denervation deutlich niedriger sind als die Gewichtswerte der Kontrolltiere der Altersgruppe 0. Innerhalb der Altersgruppen 1 bis 3 sind die relativen Gewichte unterschiedlich, und es finden sich gleiche Gewichtswerte in allen drei Altersgruppen. Jedoch finden sich mit zunehmender Dauer der Denervation auch zunehmend niedrigere relative Gewichtswerte in den drei Altersgruppen (0,14 - 0,12 - 0,06).

Betrachtet man die Gewichts differenzen zwischen nichtoperiertem und denerviertem Muskel, werden deutliche Hinweise auf eine relative Gewichtsabnahme erkannt: sie betragen für die Altersgruppe 1 39 - 64%, für die Altersgruppe 2 60 - 81% und für die letzte Altersgruppe (3) 71 - 77% (siehe Tab. 7).

Tab. 7:

Entwicklung des M. semitendinosus der Versuchstiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links (denerv.)			rechts (intakt)		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 1	76	5	50	0,14	138	0,38	64
A 1	76	6	48	0,16	98	0,33	51
A 1	76	7	44	0,21	72	0,34	39
A 1	78	8	45	0,18	118	0,47	62
A 1	78	9	49	0,17	134	0,48	64
A 2	96	11	62	0,12	318	0,62	81
A 2	96	12	82	0,16	226	0,45	64
A 2	97	13	94	0,19	247	0,49	62
A 2	97	14	76	0,17	191	0,42	60
A 2	99	15	75	0,16	243	0,51	69
A 2	99	16	70	0,15	215	0,48	68
A 3	136	18	170	0,17	590	0,60	71
A 3	136	19	70	0,09	527	0,64	87
A 3	138	20	50	0,06	395	0,51	87
A 3	138	21	110	0,13	477	0,55	77

b) M. biceps femoris

Auch für diesen Muskel wird aus dem Vergleich der absoluten Gewichte noch die Tendenz einer absoluten Gewichtszunahme ersichtlich. Dabei haben drei Versuchstiere nach 20 - 22 Tagen andauernder Denervation (im Unterschied zum M. semitendinosus) höhere Gewichte als die ermittelten Kontrollwerte der Altersgruppe 0. Nach 41 - 43 Tagen haben alle Versuchstiere höhere absolute Gewichtswerte (bis über das Zweifache), und in der letzten Altersgruppe weist ein Wert sogar das dreifache absolute Gewicht auf. Die anderen drei Gewichtswerte liegen bei knapp dem zweifachen absoluten Gewicht.

Die relativen Gewichte (in % Körpergewicht) verhalten sich gleichartig wie beim M. semitendinosus : sie sind deutlich geringer als der Kontrollwert der Altersgruppe 0 mit zunehmend geringeren Minimalwerten (0,51 - 0,38 - 0,32) und Maximalwerten (0,70 - 0,66 - 0,48).

Auch in bezug auf die nichtoperierten Muskeln besteht eine relative Gewichtsabnahme, wobei Gewichts differenzen zwischen 45 - 62%, 57 - 80% und 69 - 85% in den Altersgruppen 1, 2 und 3 vorliegen (siehe Tab. 8).

Tab. 8:

Entwicklung des M. biceps femoris der Versuchstiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links (denerv.)			rechts (intakt)		
	Alter (Tage)	Pr.- Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 1	76	5	193	0,53	456	1,27	58
A 1	76	6	198	0,66	446	1,49	56
A 1	76	7	126	0,60	231	1,10	45
A 1	78	8	126	0,51	333	1,33	62
A 1	78	9	196	0,70	462	1,65	58
A 2	96	11	300	0,59	812	1,59	63
A 2	96	12	335	0,67	1078	2,16	69
A 2	97	13	332	0,66	759	1,52	57
A 2	97	14	172	0,38	670	1,49	74
A 2	99	15	313	0,65	851	1,77	63
A 2	99	16	193	0,43	972	2,16	80
A 3	136	18	471	0,48	1537	1,57	69
A 3	136	19	288	0,35	1497	1,83	81
A 3	138	20	284	0,36	1385	1,78	80
A 3	138	21	281	0,32	1821	2,09	85

c) *M. semimembranosus*

Wie für die beiden anderen Muskeln fallen auch für diesen Muskel aus dem Vergleich der absoluten Gewichtswerte Hinweise auf einen verminderten absoluten Gewichtszuwachs ins Auge. Dabei zeigen nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer 3 Tiere höhere Gewichte als die Kontrolltiere der Altersgruppe 0 (Alter 52 Tage); dies trifft im weiteren für alle Versuchstiere der Altersgruppen 2 und 3 zu, wobei in der letzten Altersgruppe über dreifach höhere absolute Gewichtswerte vorkommen.

Auch für diesen Muskel treffen die Beobachtungen bezüglich des relativen Gewichtes (in % Körpergewicht) zu, die bereits für den *M. semitendinosus* und *M. biceps femoris* beschrieben wurden: deutlich geringere relative Gewichtswerte als die Kontrolltiere (Altersgruppe 0) und zunehmend geringere Minimal- (0,60 - 0,55 - 0,50) und Maximalwerte (0,82 - 0,69 - 0,60).

Die Differenzen zwischen denerviertem und intaktem *M. semimembranosus* betragen 41 - 55%, 53 - 63% und 63 - 65% in den Altersgruppen 1, 2 und 3. Daraus folgt, daß die relative Gewichtsabnahme für diesen Muskel etwas geringer ausgeprägt ist (siehe Tab. 9).

Alle drei untersuchten denervierten Muskeln zeigen einen verminderten Zuwachs des absoluten Gewichtes während des Versuchszeitraumes zwischen dem 52. und 138. Lebenstag. Hingegen sprechen die relativen Gewichte (in % Körpergewicht) für eine Abnahme, die sich besonders deutlich in den Gewichts-differenzen zwischen denerviertem und nichtoperiertem, rechtem Muskel ausdrückt.

Tab. 9:

Entwicklung des M. semimembranosus der Versuchstiere
Gewichtsangaben in g und % Körpergewicht (KG).

		links (denerv.)			rechts (intakt)		
	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Gewicht in		Gewicht in		Differenz li/re in %
			g	% KG	g	% KG	
A 1	76	5	261	0,73	490	1,36	46
A 1	76	6	247	0,82	436	1,45	43
A 1	76	7	127	0,60	214	1,02	41
A 1	78	8	146	0,58	323	1,29	55
A 1	78	9	215	0,77	456	1,63	53
A 2	96	11	280	0,55	718	1,41	63
A 2	96	12	346	0,69	802	1,60	57
A 2	97	13	273	0,55	627	1,25	56
A 2	97	14	294	0,65	625	1,39	53
A 2	99	15	296	0,62	765	1,59	61
A 2	99	16	256	0,57	697	1,55	63
A 3	136	18	564	0,58	1631	1,66	65
A 3	136	19	494	0,60	1412	1,72	65
A 3	138	20	388	0,50	1121	1,44	65
A 3	138	21	519	0,60	1413	1,62	63

4.1.3.2.2. Gewichtsentwicklung der nichtoperierten Schenkelseite

a) M. semitendinosus

Während nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer die absoluten und relativen Gewichte nicht über die Gewichtswerte des gleichaltrigen Kontrolltieres hinausgehen, sogar zum großen Teil deutlich darunter liegen, ergibt sich nach 41 - 43 Tagen und 82 - 84 Tagen Versuchsdauer ein anderes Bild: mit Ausnahme eines absoluten Gewichtswertes der Altersgruppe 2 liegen alle absoluten und relativen Gewichtswerte der Versuchstiere höher als die Gewichtswerte bei den Kontrolltieren. Im Vergleich mit dem Kontrollwert der Altersgruppe 0 werden entsprechend knapp zweibis gut dreifache absolute Gewichte in der Altersgruppe 1, gut vier- bis siebenfache absolute Gewichte in Altersgruppe 2 und neun- bis gut dreizehnfache absolute Gewichte in der Altersgruppe 3 gemessen. Aus diesen Werten ergeben sich Hinweise auf einen höheren Gewichtszuwachs des nichtoperierten M. semitendinosus der Versuchstiere verglichen mit dem M. semitendinosus der Kontrolltiere. Dieser Zuwachs wird vor allem nach 41 - 43 und 82 - 83 Tagen Versuchsdauer in zunehmendem Maße ersichtlich. Auch die relativen Gewichte (in % Körpergewicht) weisen auf einen Zuwachs hin. Werden die Minimal- (0,33 - 0,42 - 0,51) und Maximalwerte (0,48 - 0,62 - 0,64) der drei Altersgruppen miteinander verglichen, sind diese Zuwachsraten für die Kontrolltiere nicht feststellbar (Tab. 7).

b) M. biceps femoris

Prinzipiell ergibt sich auch für den M. biceps femoris ein gleichartiges Verhalten in der Gewichtsentwicklung: mit Ausnahme eines absoluten Gewichtswertes in der Altersgruppe 2 liegen alle anderen absoluten und relativen Gewichtswerte der Altersgruppen 2 und 3 über den Vergleichswerten der gleichaltrigen Kontrolltiere. Niedrigere absolute Gewichtswerte werden bei den Tieren mit 20 - 22 Tagen Versuchsdauer registriert (Altersgruppe 1); auch die relativen Gewichte verhalten sich mit Ausnahme eines Wertes gleichartig (Tab. 8).

c) *M. semimembranosus*

Auch der *M. semimembranosus* zeigt z.T. deutlich höhere absolute und relative Gewichte nach 41 - 43 Tagen Versuchsdauer als der gleiche Muskel des Kontrolltieres dieser Altersgruppe. Entsprechend verhält sich auch der *M. semimembranosus* der letzten Altersgruppe (82 - 84 Tage) im Vergleich mit dem Kontrolltier. Wie bei den anderen beiden Muskeln liegen auch hier in der Altersgruppe 1 (20 - 22 Tage) die absoluten Gewichtswerte unter dem Wert des Kontrolltieres.

Werden die absoluten Gewichtswerte wiederum mit dem Kontrollwert der Altersgruppe 0 verglichen, so ergeben sich knapp zweibis gut dreifach höhere Werte in Altersgruppe 1, gut vier- bis knapp sechsfach höhere Gewichte in der Altersgruppe 2 und acht- bis knapp zwölfmal höhere absolute Gewichtswerte in der Altersgruppe 3. Damit finden sich auch in diesem Muskel Hinweise auf einen höheren Gewichtszuwachs des nichtoperierten *M. semimembranosus* der Versuchstiere der Altersgruppe 2 und 3 im Vergleich mit den gleichaltrigen Kontrolltieren. Hingegen scheint der Zuwachs in der Altersgruppe 1 geringer als für das gleichaltrige Kontrolltier ausgeprägt (Tab. 9).

4.2. Histometrische Untersuchungen

4.2.1. Entwicklung der Faserquerschnittsflächen der innervierten Muskeln

4.2.1.1. Typ II-Fasern

Während des Versuchszeitraumes zwischen dem 52. und 138. Lebenstag werden als Folge des Wachstums der Muskulatur zunehmend höhere mittlere Fasergrößen nach 20 - 23, 41 - 43 und 81 - 84 Tagen Versuchsdauer registriert. Dies ist eine übereinstimmende Beobachtung für alle oberflächlichen und tiefen Muskelproben der drei untersuchten Muskeln (M. semitendinosus, M. biceps femoris und M. semimembranosus) und gilt für die innervierten Muskeln der Versuchs- und Kontrolltiere. Die arithmetischen Mittelwerte der ausgemessenen Typ II-Fasern sind in den Tab. 10 bis 15 für jede Muskelprobe dokumentiert.

Aus den Tabellen werden zwischen den mittleren Typ II-Fasergrößen gleichaltriger Einzeltiere (Vergleich der Tiere einer Altersgruppe) deutliche Unterschiede erkennbar, die zu einem wesentlichen Teil Folge der biologischen Variation sind, zu einem anderen Teil aber auch durch mögliche meßtechnische Fehler beeinflusst werden.

Zwischen den mittleren Typ II-Fasergrößen der innervierten Muskeln der Versuchstiere und denen der Kontrolltiere werden sowohl in den oberflächlichen als auch in den tiefen Muskelproben der drei Muskeln zunehmende Größenunterschiede auffällig. Insbesondere in der letzten Altersgruppe nach 81 - 84 Tagen Versuchsdauer sind alle mittleren Typ II-Fasergrößen der innervierten Muskeln der Versuchstiere deutlich größer als die beiden mittleren Fasergrößen des gleichaltrigen Kontrolltieres. Derartige Größenunterschiede werden zwar bereits in einzelnen Muskeln auch schon in der Altersgruppe 2 nach 41 - 43 Tagen Versuchsdauer erkennbar, sind jedoch noch nicht deutlich ausgeprägt.

Die höheren mittleren Faserquerschnittsflächen der innervierten Muskeln der Versuchstiere am Ende des Versuchszeitraumes sind Ausdruck einer sich entwickelnden Belastungshypertrophie, die sich sowohl im M. semitendinosus und dem M. biceps femoris als auch dem M. semimembranosus ausbildet, wobei oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte gleichermaßen betroffen sind (siehe Tab. 10 bis 15).

Um abzuklären, ob mit der höheren Kaliberzunahme der Typ II-Fasern der innervierten Muskeln der Versuchstiere auch eine höhere Kalibervariation verbunden ist, wurden die Variabilitätskoeffizienten (VK) als Maß für die Kaliberstreuung für jeden arithmetischen Mittelwert ermittelt und in den Tab. 10 bis 15 mitaufgetragen.

Auch die Kalibervariationen zeigen für den wachsenden, innervierten Muskel von Muskelprobe zu Muskelprobe deutliche Unterschiede. In der Mehrzahl der Fälle werden Variabilitätskoeffizienten zwischen 30 und 65% gefunden. Dabei korrelieren niedrige oder hohe Variabilitätskoeffizienten nicht mit einer bestimmten Fasergröße; vielmehr finden sich kleine mittlere Faserquerschnittsflächen mit großer Kalibervariation und große mittlere Faserquerschnittsflächen mit deutlich kleineren Kaliberstreuungen und umgekehrt. Dies trifft für alle vier gewählten Altersgruppen zu. Dabei unterscheiden sich die innervierten Muskeln der Versuchstiere nicht von den vergleichbaren Muskeln der Kontrolltiere.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die höhere Kaliberzunahme der innervierten Muskeln der Versuchstiere ohne in diesem Material erkennbaren Einfluß auf die Größe des Variabilitätskoeffizienten bleibt.

4.2.1.2. Typ I-Fasern

Auch für die Muskelfasern mit überwiegend aerobem Metabolismus wird im Versuchszeitraum zwischen dem 52. und 138. Lebenstag in unterschiedlichem Ausmaß ein Größenzuwachs festgestellt. In den Tab. 10 bis 15 sind die mittleren Typ I-Fasergrößen für jede Muskelprobe in der gleichen Weise wie für die Typ II-Fasern festgehalten. Auf eine Darstellung der Typ I-Fasern des oberflächlichen M. semitendinosus wurde verzichtet, da in den meisten Muskelproben nur einzelne Typ I-Fasern nachweisbar waren.

Die Typ I-Fasergrößenentwicklung zeigt zwischen den untersuchten Muskeln deutliche Unterschiede. Insbesondere der tiefe M. semitendinosus weist nach 20 - 22, 41 - 43 und 82 - 84 Tagen deutlich höhere mittlere Faserquerschnittsflächen auf, wobei auch für diesen Fasertyp in ähnlicher Weise wie für die Typ II-Fasern deutliche individuelle Größenunterschiede zwischen den Muskelproben einer Altersgruppe auftreten. Zusätzlich gilt für diesen Muskel, daß die mittleren Typ I-Faserquerschnittsflächen der innervierten Muskeln der Versuchstiere in den Altersgruppen 1 - 3 mit Ausnahme der Pr.Nr. 18 über den entsprechenden mittleren Typ II-Faserquerschnittsflächen der gleichen Muskelprobe liegen. Werden dagegen die mittleren Typ I-Faserquerschnittsflächen der Kontrolltiere der Altersgruppen 0 - 3 mit den entsprechenden mittleren Typ II-Faserquerschnittsflächen verglichen, so werden in etwa übereinstimmende Fasergrößenwerte gefunden, wobei in der letzten Altersgruppe allerdings ein Typ I-Fasergrößenwert deutlich über, der andere deutlich unter den beiden mittleren Typ II-Fasergrößenwerten liegt. Auch wird ein Fasergrößenzuwachs aus den Werten der Kontrolltiere zwischen dem 42. und 81. Versuchstag nur noch in geringem Maße erkennbar.

Im Unterschied zum tiefen M. semitendinosus der Versuchstiere zeigt der M. biceps femoris in seinen oberflächlichen und tiefen Abschnitten einen deutlich geringeren Typ I-Fasergrößenzuwachs während des Versuchszeitraumes. Weiterhin unterscheiden

sich die Typ I-Fasergrößenwerte der oberflächlichen und tiefen Abschnitte dieses Muskels in den Altersgruppen 2 und 3. Die mittleren Typ I-Faserquerschnittsflächen der tiefen Muskelproben zeigen höhere Werte als die der entsprechenden oberflächlichen Proben. Im Vergleich mit den Typ II-Fasergrößen der gleichen Muskelproben liegen die Typ I-Fasergrößenwerte deutlich darunter.

Auch für den M. semimembranosus liegen die Typ I-Fasergrößenwerte der oberflächlichen und tiefen Muskellagen deutlich unter den entsprechenden Typ II-Fasergrößen der gleichen Muskelproben. Auffallende Typ I-Fasergrößenunterschiede zwischen den tiefen und oberflächlichen Muskellagen werden für diesen Muskel nur in einzelnen Fällen beobachtet, wobei die Typ I-faserreichen, tiefen Muskelproben nicht gleichzeitig auch höhere mittlere Typ I-Faserquerschnittsflächen aufweisen müssen.

Auch für die Typ I-Fasern der innervierten Muskeln der Versuchstiere interessiert die Frage, ob sie eine insgesamt höhere Kaliberzunahme als die Typ I-Fasern der Kontrolltiere erkennen lassen.

Werden diesbezüglich die Typ I-Fasergrößenwerte miteinander verglichen, so werden in mit den Typ II-Fasern vergleichbarer Weise deutliche Größenunterschiede gefunden, die auch für die Typ I-Fasern der innervierten Muskeln der Versuchstiere eine höhere Kaliberzunahme im Rahmen einer Belastungshypertrophie erkennen lassen (besonders deutlich: tiefer M. semitendinosus, tiefer M. biceps femoris und oberflächlicher M. semimembranosus für die Altersgruppen 2 und 3). Nach 20 - 23 Tagen Versuchsdauer sind die Unterschiede aus dem Vergleich der Typ I-Faserquerschnittsflächen noch nicht zu beobachten (siehe Tab. 10 bis 15).

Auch für die Typ I-Fasern wurden die Variabilitätskoeffizienten als Maß für die Kaliberstreuung ermittelt und ebenfalls in den Tab. 10 bis 15 mit angeführt. Die bereits für die Typ II-Fasern

beschriebenen unterschiedlichen Kalibervariationen innerhalb einer Altersgruppe finden sich auch für die Typ I-Fasern. Diese individuellen Unterschiede sind sowohl für die innervierten Muskeln der Versuchstiere als auch für die Kontrolltiere auffällig. Im wesentlichen liegen sie zwischen 25 und 50% und damit im Durchschnitt niedriger als bei den Typ II-Fasern. Innerhalb derselben Muskelproben liegen die meisten Variabilitätskoeffizienten der Typ I-Fasern z.T. deutlich unter denen der Typ II-Fasern.

Auch für die Typ I-Fasern wird keine bestimmte Veränderung der Kalibervariation mit höherer Kaliberzunahme beobachtet.

4.2.2. Entwicklung der Faserquerschnittsflächen der denervierten Muskeln

Auf die Problematik einer sicheren Fasertypenidentifizierung denervierter Muskelfasern wurde bereits im Abschnitt zur Faserqualität Stellung genommen. Dort wurde darauf hingewiesen, daß nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer mit Hilfe der ATPase-Reaktion in den meisten Muskelproben eine Differenzierung positiv und negativ reagierender Muskelfasern noch gut möglich ist. Für diese Altersgruppe (A 1) werden für die Beurteilung der Faserquerschnittsflächen denervierte Typ II- und denervierte Typ I-Fasern getrennt aufgeführt. Für die Altersgruppen 2 und 3 (41 - 43 und 82 - 84 Tage Versuchsdauer) wird die Gesamtpopulation der denervierten Fasern ohne weitere Fasertypenspezifizierung betrachtet. Diese Fasern sind in den Tabellen in der Spalte "keine Typidentifizierung" eingetragen.

4.2.2.1. Denervierte Typ II-Fasern (Altersgruppe 1)

Die mittleren Fasergrößen der denervierten Typ II-Fasern sind in den Tab. 10 bis 15 für jede Muskelprobe festgehalten. Der niedrigste mittlere Fasergrößenwert liegt bei $416 \mu\text{m}^2$, der höchste bei $1282 \mu\text{m}^2$. Deutliche Unterschiede zwischen den ver-

schiedenen untersuchten Muskelabschnitten, die auf eine erkennbar unterschiedliche Reaktion nach Denervation hindeuten, liegen nicht vor.

Somit wird aus dem Vergleich der Fasergrößemittelwerte der 6 untersuchten Muskelabschnitte untereinander ersichtlich, daß die denervierten Typ II-Fasern der drei untersuchten Muskeln nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer in etwa einen gleichen Größenbereich belegen.

Gegenüber den innervierten Muskeln des gleichen Tieres bzw. den vergleichbaren Muskeln der gleichaltrigen Kontrolltiere liegen die mittleren Fasergrößewerte der denervierten Typ II-Fasern deutlich niedriger (Zeichen relativer Faseratrophie). Jedoch ist aus diesem Vergleich nicht ablesbar, ob lediglich eine geringere Fasergrößentwicklung der denervierten Typ II-Fasern den Größenunterschied bestimmt oder ob auch eine tatsächliche Fasergrößabnahme der denervierten Typ II-Fasern vorliegt.

Dazu müssen die mittleren Fasergrößen der denervierten Muskeln mit den mittleren Fasergrößen der Kontrolltiere im Alter von 52 Tagen (Altersgruppe 0, Versuchsanfang) verglichen werden. Daraus geht hervor, daß die mittleren Fasergrößen der denervierten Typ II-Fasern aller untersuchten Muskelproben z.T. deutlich niedriger sind als die vergleichbaren Fasergrößen der Kontrolltiere der Altersgruppe 0; lediglich eine Probe aus dem oberflächlichen M. biceps femoris ($1024 \mu\text{m}^2$) liegt geringfügig über einem Größewert der Altersgruppe 0 ($1008 \mu\text{m}^2$).

Die aus den Tabellen deutlichen Unterschiede weisen auf eine tatsächliche Fasergrößabnahme im Sinne einer einfachen Atrophie hin. Dies trifft sowohl für die oberflächlichen als auch für die tiefen Muskelproben zu (siehe Tab. 10 bis 15).

4.2.2.2. Denervierte Typ I-Fasern (Altersgruppe 1)

In den Tab. 10 bis 15 sind auch die mittleren Typ I-Fasergrößewerte der denervierten Muskeln angeführt. Der niedrigste Fa-

sergrößenwert liegt bei $361 \mu\text{m}^2$, der höchste bei $1318 \mu\text{m}^2$. Die Mehrzahl der aufgeführten mittleren Typ I-Fasergrößenwerte liegt jedoch z.T. deutlich unter $1000 \mu\text{m}^2$. Auch für diesen Fasertyp werden keine grundsätzlichen Unterschiede in den Fasergrößen ersichtlich, die auf eine unterschiedliche Reaktion nach Denervation für einen bestimmten Muskel hindeuten würden. Auch die denervierten Typ I-Fasern zeigen deutliche Zeichen einer einfachen Faseratrophie (Vergleich mit innervierten Muskeln des gleichen Tieres bzw. gleichaltriger Kontrolltiere). Es finden sich für alle drei untersuchten Muskeln denervierte Typ I-Fasergrößenwerte, die deutlich unter dem kleinsten mittleren Fasergrößenwert der Altersgruppe 0 liegen.

Im oberflächen und tiefen M. biceps femoris liegen die arithmetischen Mittelwerte der innervierten Muskeln der Kontrolltiere der Altersgruppe 0 und die der denervierten Typ I-Fasern in ihrer Mehrzahl in gleichen Größenbereichen (siehe Tab. 10 bis 15).

So können zusammenfassend auch für die denervierten Typ I-Fasern nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer Hinweise auf eine einfache Faseratrophie gefunden werden, sie sind jedoch nicht so einheitlich und deutlich für alle drei Muskeln ausgeprägt wie für die denervierten Typ II-Fasern.

4.2.2.3. Denervierte Muskelfasern der Altersgruppen 2 und 3 ("keine Typidentifizierung")

Für die Altersgruppe 2 (41 - 43 Tage Versuchsdauer) liegt der niedrigste Fasergrößenwert bei $497 \mu\text{m}^2$, der höchste bei $1424 \mu\text{m}^2$. Nach 82 - 84 Tagen Versuchsdauer (Altersgruppe 3) liegt der niedrigste Wert bei $448 \mu\text{m}^2$ und der höchste bei $1567 \mu\text{m}^2$.

Werden die mittleren Fasergrößen zwischen den Altersgruppen und zwischen den drei untersuchten Muskeln miteinander verglichen, so kann erkannt werden, daß sie alle in etwa in einem Größenbereich von 500 bis $1500 \mu\text{m}^2$ liegen. Daher werden keine weiteren

Hinweise auf eine fortschreitende Fasergrößenabnahme zwischen dem 20 - 22. und 41. - 43. Versuchstag und zwischen dem 41. - 43 und 82. - 84. Versuchstag gefunden. Dagegen nimmt der Größenunterschied zu den innervierten Muskeln der Versuchs- und Kontrolltiere gleichen Alters entsprechend dem Größenwachstum der innervierten Typ II- und Typ I-Fasern in starkem Maße zu.

Die teilweise sehr ausgeprägten Kaliberstreuungen vieler Muskelproben, insbesondere in den letzten beiden Altersgruppen, führt zu der Frage, in welchem Ausmaß die Fasergrößenverteilungen der denervierten Fasern mit zunehmender Versuchsdauer eine Veränderung erfahren, ohne daß das arithmetische Mittel der Fasergrößen wesentlich verändert wird. Es soll geprüft werden, ob die Variabilitätskoeffizienten als Ausdruck der Kalibervariation mit zunehmender Versuchsdauer eine charakteristische Veränderung erfahren.

Bereits aus einem Vergleich der Variabilitätskoeffizienten der innervierten Muskeln der Versuchs- und Kontrolltiere werden sehr unterschiedliche Werte gefunden, wobei der niedrigste für Typ II-Fasern bei 26%, der höchste bei 68% liegt. Einen Gesamtüberblick über die Variabilitätskoeffizienten der Versuchs- und Kontrolltiere bieten die Tab. 10 bis 15.

Die großen individuellen Unterschiede bereits in einer Altersgruppe finden sich auch für die denervierten Muskeln. Im Unterschied zu den innervierten Muskelfasern werden schon nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer Variabilitätskoeffizienten für denervierte Typ II-Fasern gefunden, die deutlich über dem höchsten Variabilitätskoeffizienten innervierter Fasern liegen. Gleichzeitig kann mit zunehmender Versuchsdauer aus dem Vergleich der Variabilitätskoeffizienten der denervierten Muskelfasern innerhalb der Altersgruppen 1, 2 und 3 erkannt werden, daß die Differenz zwischen den geringsten und höchsten Variabilitätskoeffizienten deutlich ansteigt. So werden nach 82 - 84 Tagen Versuchsdauer in allen 6 untersuchten Muskelabschnitten Muskelproben mit Variabilitätskoeffizienten von 99 bis 183% angetroffen. Werden die höchsten Variabilitätskoeffizienten der Alters-

gruppen 1, 2 und 3 miteinander verglichen, wird für jeden Muskelabschnitt ein Anstieg der Kalibervariation mit zunehmender Versuchsdauer ablesbar.

Die ansteigende Kalibervariation ist jedoch kein für alle Muskelproben einheitlicher Befund, wie der Vergleich der niedrigsten Variabilitätskoeffizienten zeigt. Diese liegen selbst in der letzten Altersgruppe bei 52, 57 und 59% und damit weitgehend bei Werten, die auch für die innervierten Typ II-Fasern in jeder Altersgruppe gefunden werden (siehe Tab. 10 bis 15). Bei drei untersuchten Muskelabschnitten, dem tiefen M. semitendinosus, dem oberflächlichen M. biceps femoris und dem tiefen M. semimembranosus liegen in der letzten Altersgruppe selbst die niedrigsten Variabilitätskoeffizienten über dem höchsten ermittelten Variabilitätskoeffizienten der innervierten Muskelproben.

Somit kann die zunehmende Kalibervariation zwar als charakteristischer Befund bei einer Denervationsatrophie in der Wachstumsphase angesehen werden, ist jedoch nicht spezifisch.

Vielmehr weist die ansteigende Diskrepanz der Variabilitätskoeffizienten in einer Altersgruppe auf die zunehmende Ausprägung von zwei Gewebsmustern der Muskelatrophie hin, die sich als uniforme Atrophie (Variabilitätskoeffizienten weitgehend im Bereich innervierter Typ II-Fasern) und heterogene Atrophie (Variabilitätskoeffizienten deutlich über dem Bereich innervierter Typ IIFasern) darstellen.

Eine gewisse Bevorzugung bestimmter Muskelabschnitte für die eine oder andere Form der Muskelatrophie wird mit der Einschränkung der geringen Probenzahl für den tiefen M. semitendinosus, den tiefen M. semimembranosus und den oberflächlichen M. biceps femoris aus den Tab. 10 bis 15 erkennbar, für die die Tendenz einer bevorzugten heterogenen Form der Muskelatrophie nach 82 - 84 Tagen ersichtlich wird. Die anderen drei untersuchten Muskelabschnitte zeigen sowohl die uniforme als auch die heterogene Form der Muskelatrophie. Doch scheint auch für

den oberflächlichen Anteil des *M. semitendinosus* und *M. semi-membranosus* insgesamt die heterogene Form der Muskelatrophie zu dominieren; im tiefen *M. biceps femoris* zeigen sowohl 2 Muskelproben ein ausgeprägt uniformes als auch 2 Proben ein ausgeprägt heterogenes Gewebsmuster der Muskelatrophie.

Zusammenfassend geht aus den hier beschriebenen Befunden hervor, daß nach einer Versuchsdauer von 20 - 22 Tagen sowohl eine Typ II-, als auch eine Typ I-Faseratrophie festgestellt wird, die sich als absolute Faseratrophie im Vergleich mit den Kontrolltieren der Altersgruppe 0 darstellt und als relative Faseratrophie im Vergleich mit den innervierten Muskeln der Versuchs- und gleichaltrigen Kontrolltiere. Nach 41 - 43 und 82 - 84 Tagen Versuchsdauer können keine weiteren Hinweise auf eine weitere absolute Fasergrößenabnahme gefunden werden; alle denervierten Muskelfasern liegen in etwa gleichen Größenbereichen von 500 bis 1500 μm^2 .

Die Heterogenität innerhalb der Faserpopulation der denervierten Muskelfasern nimmt im Laufe der Versuchsdauer zu, betrifft aber nicht alle Muskelproben gleichermaßen. Hinweise auf eine zunehmende Heterogenität der Fasergrößen der innervierten Typ II- bzw. Typ I-Fasern der Versuchstiere im Zuge der beobachteten Belastungshypertrophie fehlen dagegen.

Für die denervierten Typ I-Fasern sind Aussagen zur Form der Atrophie nur für die Proben der Altersgruppe 1 möglich. Aus dem Vergleich der Variabilitätskoeffizienten der denervierten Typ I-Fasern mit denen der innervierten Typ I-Fasern werden keine wesentlichen Unterschiede in der meist niedrigen Kalibervariation zwischen den denervierten und innervierten Typ I-Fasern gefunden. Dies spricht für eine im wesentlichen uniforme Form der Muskelatrophie von Typ I-Fasern nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer. Hinweise für eine beginnende Heterogenität, wie sie immerhin für einige Muskelproben der denervierten Typ II-Fasern zu finden sind, fehlen (siehe Tab. 10 bis 15).

M. semitendinosus (oberflächliche Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.		
				x	s	VK	x	s	VK	x	s	VK

K o n t r o l l t i e r e

A O	52	1	li	1640	765	47						
A O	52	1	re	1830	744	41						
A O	52	2	li	1408	720	51						
A O	52	2	re	1465	926	63						

K o n t r o l l t i e r e

A 1	79	3	li	2893	1437	50						
A 1	79	4	re	2626	1265	48						

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 1	76	5	re	2797	1409	50						
A 1	76	6	re	2225	967	43						
A 1	76	7	re	1973	944	48						
A 1	78	8	re	2554	1075	42						
A 1	78	9	re	2329	1377	59						

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 1	76	5	li	1282	637	50						
A 1	76	6	li	668	342	51						
A 1	76	7	li	677	296	44						
A 1	78	8	li	765	436	57						
A 1	78	9	li	848	533	63						

K o n t r o l l t i e r e

A 2	98	10	li	4252	1994	47						
A 2	98	10	re	3431	1204	35						

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 2	96	11	re	4338	2468	57						
A 2	96	12	re	5926	2348	40						
A 2	97	13	re	4147	1902	46						
A 2	97	14	re	4631	1992	43						
A 2	99	15	re	4495	2845	63						
A 2	99	16	re	3983	2339	59						

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 2	96	11	li							1005	634	63
A 2	96	12	li							631	456	72
A 2	97	13	li							831	552	66
A 2	97	14	li	keine Identifizierung möglich						947	860	91
A 2	99	15	li							633	282	45
A 2	99	16	li							714	335	47

K o n t r o l l t i e r e

A 3	137	17	li	4567	2301	50						
A 3	137	17	re	5837	3504	60						

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 3	136	18	re	8032	4117	51						
A 3	136	19	re	6720	4481	67						
A 3	138	20	re	8616	4469	52						
A 3	138	21	re	7213	3970	55						

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 3	136	18	li							1299	1069	82
A 3	136	19	li							942	786	83
A 3	138	20	li	keine Identifizierung möglich						1567	1914	122
A 3	138	21	li							696	363	52

keine Angabe von Typ I - Faserquerschnittsflächen, da sie in den Proben nur vereinzelt oder nicht auftreten.

Tab. 11:

M. semitendinosus (tiefe Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	i- Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.					
				$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK			
K o n t r o l l t i e r e															
A O	52	1	li	1346	804	60	1243	554	45						
A O	52	1	re	1222	822	67	1085	494	46						
A O	52	2	li	1389	600	43	1140	428	38						
A O	52	2	re	1295	526	41	1513	656	43						
K o n t r o l l t i e r e															
A 1	79	3	li	2721	1348	50	2548	804	32						
A 1	79	4	re	2495	1442	58	2619	1200	46						
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)															
A 1	76	5	re	3075	961	31	3594	1663	46						
A 1	76	6	re	2343	932	40	3142	1085	35						
A 1	76	7	re	2014	902	45	2335	620	27						
A 1	78	8	re	2768	756	27	2940	1219	41						
A 1	78	9	re	2025	724	36	2626	791	30						
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)															
A 1	76	5	li	keine Identifizierung möglich						1205	492	41			
A 1	76	6	li	1029	427	41	1318	617	47						
A 1	76	7	li	1059	883	83	1038	410	39						
A 1	78	8	li	945	512	54	620	212	34						
A 1	78	9	li	545	397	73	532	220	41						
K o n t r o l l t i e r e															
A 2	98	10	li	4117	1997	49	4325	1534	35						
A 2	98	10	re	2937	1434	49	3126	1326	42						
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)															
A 2	96	11	re	4939	3013	61	6332	1305	21						
A 2	96	12	re	3848	2307	60	4243	1893	45						
A 2	97	13	re	4743	1722	36	5961	1635	27						
A 2	97	14	re	3994	1208	30	4536	1297	29						
A 2	99	15	re	5301	2788	53	5782	1982	34						
A 2	99	16	re	4515	2145	48	6527	2339	36						
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)															
A 2	96	11	li							577	333	58			
A 2	96	12	li							960	918	96			
A 2	97	13	li	keine Identifizierung möglich						1286	1127	88			
A 2	97	14	li												
A 2	99	15	li												
A 2	99	16	li												
K o n t r o l l t i e r e															
A 3	137	17	li	3843	2612	67	4878	2155	44						
A 3	137	17	re	3880	2275	59	2535	996	39						
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)															
A 3	136	18	re	10984	2846	26	10235	2346	23						
A 3	136	19	re	6515	4339	67	9639	4445	46						
A 3	138	20	re	7460	2313	31	9550	3386	35						
A 3	138	21	re	6215	2518	41	6767	2129	31						
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)															
A 3	136	18	li							899	899	100			
A 3	136	19	li	keine Identifizierung möglich						917	649	71			
A 3	138	20	li												
A 3	138	21	li												
										1014	1256	124			

M. biceps femoris (oberflächliche Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.			
				x	s	VK	x	s	VK	x	s	VK	
K o n t r o l l t i e r e													
A O	52	1	li	1099	588	54	711	250	35				
A O	52	1	re	1008	533	53	823	316	38				
A O	52	2	li	1628	630	39							
A O	52	2	re	1233	664	54	978	304	31				
K o n t r o l l t i e r e													
A 1	79	3	li	3007	1969	65	1513	524	35				
A 1	79	4	re	3199	1619	51	1816	554	30				
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)													
A 1	76	5	re	3654	2409	66	2745	1041	38				
A 1	76	6	re	2424	1339	55	1420	563	40				
A 1	76	7	re	1728	906	52	1279	426	33				
A 1	78	8	re	2635	1715	65	1565	741	47				
A 1	78	9	re	2000	1186	59	1655	593	36				
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)													
A 1	76	5	li	907	553	61	717	259	36				
A 1	76	6	li	1024	659	64	592	258	44				
A 1	76	7	li	905	455	50	740	331	45				
A 1	78	8	li	681	448	66	909	429	47				
A 1	78	9	li	807	440	55	558	236	42				
K o n t r o l l t i e r e													
A 2	98	10	li	4653	1870	40	2494	1354	54				
A 2	98	10	re	4532	2477	55	2266	788	35				
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)													
A 2	96	11	re	5637	2887	51	2444	1041	43				
A 2	96	12	re	5221	2134	41	2663	970	36				
A 2	97	13	re	6014	3071	51	2647	1386	52				
A 2	97	14	re	3477	2007	58	2403	963	40				
A 2	99	15	re	4160	2394	58	2303	660	29				
A 2	99	16	re	3776	2048	54	2498	1112	45				
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)													
A 2	96	11	li							1221	965	79	
A 2	96	12	li							747	574	78	
A 2	97	13	li							1019	745	73	
A 2	97	14	li	keine Identifizierung möglich							903	850	94
A 2	99	15	li							1269	998	79	
A 2	99	16	li							1155	963	83	
K o n t r o l l t i e r e													
A 3	137	17	li	6252	3056	49	2938	907	31				
A 3	137	17	re	5604	2319	41	2781	796	29				
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)													
A 3	136	18	re	6593	2706	41	3699	1194	32				
A 3	136	19	re	7647	3076	40	3825	1642	43				
A 3	138	20	re	6924	4044	58	2897	864	30				
A 3	138	21	re	7981	3204	40	3419	919	27				
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)													
A 3	136	18	li							888	1487	167	
A 3	136	19	li							818	836	102	
A 3	138	20	li	keine Identifizierung möglich							796	619	78
A 3	138	21	li							497	359	72	

keine Angabe der Typ I - Faserquerschnittsflächen für Pr.Nr. 2 (linke Schenkel-
seite), da Typ I - Fasern nur vereinzelt vorhanden.

Tab. 13:

M. biceps femoris (tiefe Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.		
				x	s	VK	x	s	VK	x	s	VK
K o n t r o l l t i e r e												
A O	52	1	li	1111	599	54	959	451	45			
A O	52	1	re	1699	554	35	1626	789	49			
A O	52	2	li	1096	631	58	753	242	32			
A O	52	2	re	1316	471	36	914	296	32			
K o n t r o l l t i e r e												
A 1	79	3	li	2384	1115	47	1384	516	37			
A 1	79	4	re	2493	1368	55	1735	841	48			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 1	76	5	re	3581	2022	56	3054	1288	42			
A 1	76	6	re	1739	1099	58	1566	600	38			
A 1	76	7	re	1540	805	52	1499	528	35			
A 1	78	8	re	2357	1530	65	1733	625	36			
A 1	78	9	re	1577	557	35	1642	381	23			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 1	76	5	li	1043	888	85	1001	361	36			
A 1	76	6	li	896	264	30	755	232	31			
A 1	76	7	li	715	277	39	773	207	27			
A 1	78	8	li	635	430	68	659	281	43			
A 1	78	9	li	649	518	80	626	245	39			
K o n t r o l l t i e r e												
A 2	98	10	li	2875	1479	51	2382	874	37			
A 2	98	10	re	3474	2259	65	2019	1113	55			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 2	96	11	re	4163	2460	59	3054	1394	46			
A 2	96	12	re									
A 2	97	13	re	2743	1605	59	2757	958	35			
A 2	97	14	re	3107	1446	47	2359	816	35			
A 2	99	15	re	3903	2472	63	3208	1431	45			
A 2	99	16	re	4336	2364	55	3642	1928	53			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 2	96	11	li							1011	728	72
A 2	96	12	li									
A 2	97	13	li	keine Identifizierung möglich						619	367	59
A 2	97	14	li							969	671	69
A 2	99	15	li							713	452	63
A 2	99	16	li							1363	1413	104
K o n t r o l l t i e r e												
A 3	137	17	li	4739	2230	47	2488	1093	44			
A 3	137	17	re	4668	2901	62	2709	1499	55			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 3	136	18	re	5038	3218	64	4056	1462	36			
A 3	136	19	re	7494	3040	41	5486	1321	24			
A 3	138	20	re	7441	3801	51	4261	1862	44			
A 3	138	21	re	6339	3690	58	4184	2562	61			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 3	136	18	li							649	1188	183
A 3	136	19	li	keine Identifizierung möglich						1559	2091	134
A 3	138	20	li							557	318	57
A 3	138	21	li							448	263	59

Pr.Nr. 12 stand nicht zur Messung zur Verfügung.

M. semimembranosus (oberflächliche Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.		
				$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK

K o n t r o l l t i e r e

A O	52	1	li	1576	705	45	990	317	32			
A O	52	1	re	1216	613	50	935	543	58			
A O	52	2	li	1462	754	52	1037	268	26			
A O	52	2	re	1321	640	48	1197	678	57			

K o n t r o l l t i e r e

A 1	79	3	li	3005	1312	44	1553	313	20			
A 1	79	4	re	2647	1247	47	1542	619	40			

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 1	76	5	re	2903	1263	44	1665	511	31			
A 1	76	6	re	2798	1552	55	1562	494	32			
A 1	76	7	re	2302	972	42						
A 1	78	8	re	3129	1871	60	2498	991	40			
A 1	78	9	re	3309	2108	64	1969	578	29			

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 1	76	5	li	853	588	69						
A 1	76	6	li	1018	570	56	735	157	21			
A 1	76	7	li	995	433	43	924	235	25			
A 1	78	8	li	780	607	78	882	221	25			
A 1	78	9	li	729	431	59	621	183	29			

K o n t r o l l t i e r e

A 2	98	10	li	5118	3019	59	2152	995	46			
A 2	98	10	re	4804	1634	34	2266	613	27			

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 2	96	11	re	5657	2599	46	2127	897	42			
A 2	96	12	re	5776	3421	59	2689	1022	38			
A 2	97	13	re	5006	3182	64	4244	1579	37			
A 2	97	14	re	5680	3884	68	2790	1715	61			
A 2	99	15	re	5836	3570	61	2569	897	35			
A 2	99	16	re	5057	1769	35	3243	1044	32			

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 2	96	11	li							1208	737	61
A 2	96	12	li							860	452	53
A 2	97	13	li							1100	624	57
A 2	97	14	li							870	600	69
A 2	99	15	li							1189	899	76
A 2	99	16	li							1424	1024	72

K o n t r o l l t i e r e

A 3	137	17	li	5822	2541	44	3040	1122	37			
A 3	137	17	re	7140	3513	49	3463	1314	38			

V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)

A 3	136	18	re	8347	5198	61	4091	1061	26			
A 3	136	19	re	8624	2626	30	5529	1245	23			
A 3	138	20	re	9323	4889	52	4780	1900	40			
A 3	138	21	re	9266	3173	34	7702	2002	26			

V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)

A 3	136	18	li							592	490	83
A 3	136	19	li							673	575	86
A 3	138	20	li							728	462	63
A 3	138	21	li							958	944	99

in der Probe 7 (innervierte Muskeln) und der Probe 5 (denervierte Muskeln) sind Typ I - Fasern nur vereinzelt bzw. nicht vorhanden und werden daher in der Tabelle nicht aufgeführt.

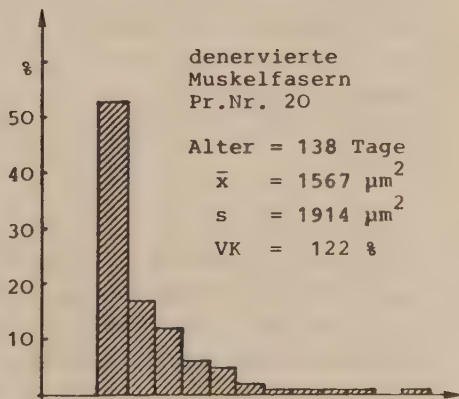
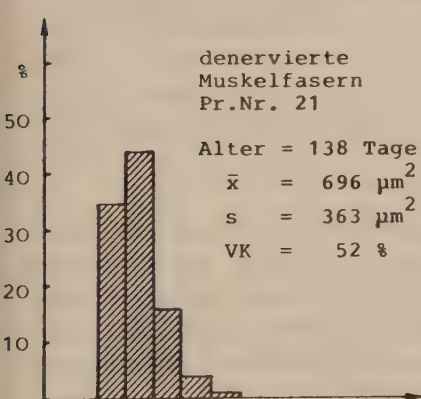
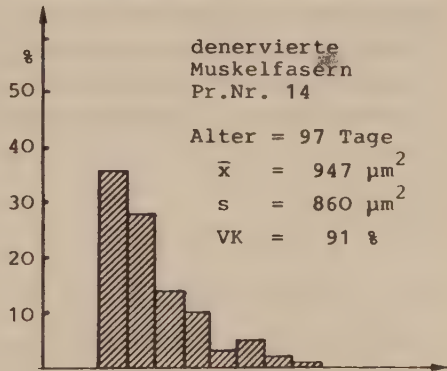
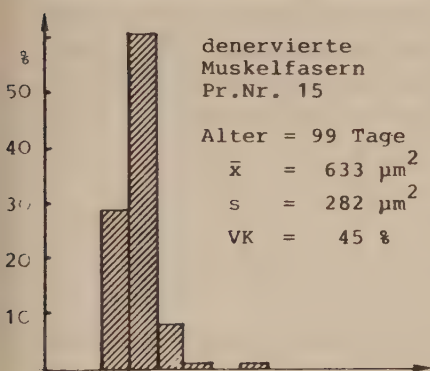
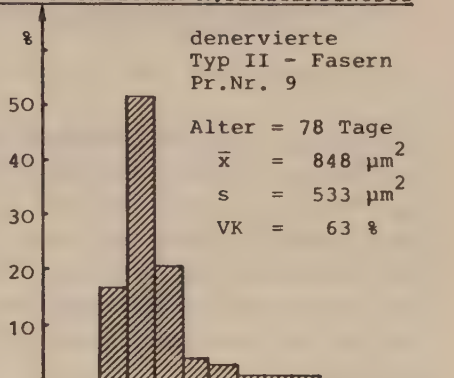
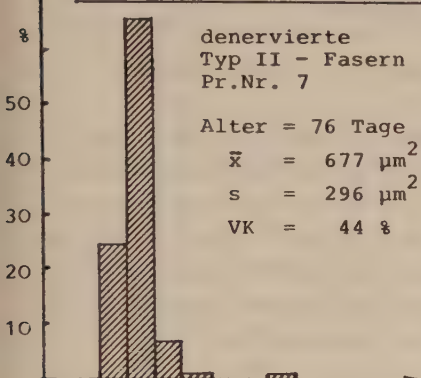
Tab. 15:

M. semimembranosus (tiefe Proben)

Entwicklung der Faserquerschnittsflächen (arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen in μm^2 , Variabilitätskoeffizienten in %).

Alters- gruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkel- seite	Typ II			Typ I			keine Typidentifiz.		
				$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK	$\bar{x}$	s	VK
K o n t r o l l t i e r e												
A O	52	1	li	1585	622	39	849	256	30			
A O	52	1	re	1222	565	46	987	236	24			
A O	52	2	li	1251	691	55	1011	498	49			
A O	52	2	re	1747	914	52	1399	598	43			
K o n t r o l l t i e r e												
A 1	79	3	li	1711	1114	65	1791	712	40			
A 1	79	4	re	1841	814	44	1727	514	30			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 1	76	5	re	2590	1290	50	1825	773	42			
A 1	76	6	re	2077	927	45	1903	586	31			
A 1	76	7	re	1178	560	48	1656	792	48			
A 1	78	8	re	2179	1329	61	1644	512	31			
A 1	78	9	re	2674	1150	43	2162	999	46			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 1	76	5	li	977	599	61	824	320	39			
A 1	76	6	li	865	398	46	671	204	30			
A 1	76	7	li	612	222	36	785	187	24			
A 1	78	8	li	847	411	49	525	215	41			
A 1	78	9	li	416	256	61	361	130	36			
K o n t r o l l t i e r e												
A 2	98	10	li	4160	2535	61	3761	1032	27			
A 2	98	10	re	3472	1996	58	2287	815	36			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 2	96	11	re	4226	1807	43	2807	992	35			
A 2	96	12	re	4401	2067	47	2745	772	28			
A 2	97	13	re	3526	1789	51	2304	960	42			
A 2	97	14	re	3985	1668	42	2839	1001	35			
A 2	99	15	re	4214	2702	64	2471	987	40			
A 2	99	16	re	3845	1861	48	3017	771	26			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 2	96	11	li	keine Identifizierung möglich					851	459	54	
A 2	96	12	li						574	218	36	
A 2	97	13	li						710	354	50	
A 2	97	14	li						811	445	55	
A 2	99	15	li						995	1035	104	
A 2	99	16	li						1212	956	79	
K o n t r o l l t i e r e												
A 3	137	17	li	3904	1248	32	2770	695	25			
A 3	137	17	re	5037	2183	43	3607	1442	40			
V e r s u c h s t i e r e (innervierte Muskeln)												
A 3	136	18	re	6207	2736	44	3358	1240	37			
A 3	136	19	re	5169	3057	59	4555	2022	44			
A 3	138	20	re	5206	2344	45	3283	1165	35			
A 3	138	21	re	7072	4632	65	6102	2582	42			
V e r s u c h s t i e r e (denervierte Muskeln)												
A 3	136	18	li	keine Identifizierung möglich					823	1265	154	
A 3	136	19	li						919	904	98	
A 3	138	20	li						672	625	93	
A 3	138	21	li						673	520	77	

In der Grafik 2 werden beispielhaft in Histogrammen Fasergrößenverteilungen aus dem oberflächlichen M. semitendinosus vorgestellt, in denen die denervierten Muskelfasern in Größenklassen mit einer Klassenbreite von $448 \mu\text{m}^2$ aufgeteilt sind. Die Größenklassen drücken die relative Häufigkeit in % aus, mit der sie von den denervierten Muskelfasern belegt werden. Zur Darstellung der Fasergrößenhistogramme dieses Muskels wurden für jede Altersgruppe die Fasergrößenverteilungen mit den niedrigsten und die mit den höchsten Variabilitätskoeffizienten gegenübergestellt. Sowohl die eine uniforme Fasergrößenverteilung ausdrückenden Histogramme mit niedrigen Variabilitätskoeffizienten als auch die eine zunehmend heterogene Fasergrößenverteilung ausdrückenden Histogramme mit hohen Variabilitätskoeffizienten zeigen mit zunehmender Versuchsdauer eine zunehmende Belegung der ersten Größenklasse (A 1 : 25, A 2 : 29 und A 3 : 34%) (A 1 : 17, A 2 : 36 und A 3 : 53%), wobei die zweite Größenklasse entsprechend geringer belegt wird. Diese Linksverschiebung kann als Zeichen einer tatsächlich stattfindenden Faseratrophie angesehen werden, in der die Population sehr kleiner Fasern zunehmend größer wird. Allerdings kann mit zunehmender Versuchsdauer auch eine Ausdehnung der Größenklassen beobachtet werden, in der in geringem Prozentsatz vermehrt höhere Größenklassen belegt werden, die Kaliberstreuung und damit auch der Variabilitätskoeffizient ansteigt, wie dies die Fasergrößenhistogramme mit den höchsten Variabilitätskoeffizienten demonstrieren.

FASERGRÖSSENVERTEILUNG IM OBERFLÄCHLICHEN M. SEMITENDINOSUS

Prozentuale Verteilung (%); Klassenbreite: 448 μm^2 .

4.3. Enzymhistochemische Untersuchungen

4.3.1. Entwicklung der Faserqualität der intakten Muskeln

Die Faserqualität der intakten Muskeln wurde für die Kontroll- und Versuchstiere aus der ATPase- und der SDH-Reaktion ermittelt. Dabei werden in den Tab. 16 bis 18 aus der SDH-Reaktion der gemessene, prozentuale Anteil an Typ IIB-Fasern und aus der ATPase-Reaktion der gemessene Anteil an Typ I-Fasern angegeben. Rechnerisch wurde zusätzlich als Differenz zu 100% der Anteil an Typ IIA-Fasern ermittelt und mitaufgeführt.

Die Angabe der Faserqualitäten erfolgt auf individueller Basis, um individuelle Abhängigkeiten, bedingt durch genetische Inhomogenität, nicht zu verwischen und weil die Gesamtzahl der pro Altersgruppe zur Auswertung verfügbaren Muskelproben nur gering ist (n = 2 bis 6).

4.3.1.1. Kontrolltiere

a) M. semitendinosus

Aus einem Vergleich der ermittelten Faseranteile für den oberflächlichen und tiefen M. semitendinosus bestehen in allen vier Altersgruppen deutliche Unterschiede im Typ IIB-Fasergehalt. Die oberflächlichen Muskelproben weisen alle einen deutlich höheren Anteil an Typ IIB-Fasern auf als die tiefen Proben. Umgekehrt verhält es sich mit den Typ I-Fasern. Hier enthalten alle tiefen Muskelproben einen deutlich höheren Gehalt an Typ I-Fasern.

Streicht man den Fasertyp, der innerhalb einer Muskelprobe den dominierenden Anteil einnimmt, besonders heraus, so sind in den oberflächlichen Muskelproben die Typ IIB-Fasern bei den Tieren im Alter von 52 und 137 Tagen vorherrschend. Dagegen sind die Typ IIA-Fasern bei dem Kontrolltier im Alter von 79 Tagen dominierend. Im Alter von 98 Tagen stellen die Typ IIB- und die

Typ IIA-Fasern in etwa gleiche prozentuale Anteile. Der Anteil an Typ I-Fasern bleibt in allen Altersgruppen z.T. deutlich unter 10%.

In den tiefen Muskelproben stellen die Typ IIA-Fasern in jeder Altersgruppe den dominierenden Faseranteil.

Der Typ I-Fasergehalt liegt im wesentlichen zwischen 21 und gut 37%; die Typ I-Fasern zeigen sich in keinem der untersuchten Fälle als dominierende Fasertypen (siehe Tab. 16).

b) M. biceps femoris

Auch in diesem Muskel weist die Mehrzahl der oberflächlichen Muskelproben höhere Typ IIB-Faseranteile auf als die tiefen. Jedoch sind die Unterschiede geringer als im M. semitendinosus ausgeprägt und drei tiefe Muskelproben zeigen sogar einen höheren Typ IIB-Fasergehalt. Die Typ I-Fasern sind in allen tiefen Muskelproben in einem höheren prozentualen Anteil vertreten als in den oberflächlichen. Vorherrschende Fasertypen in den oberflächlichen Proben sind im Alter von 98 und 137 Tagen die Typ IIB-Fasern, im Alter von 52 Tagen bei einem Tier die Typ IIA-Fasern, bei dem anderen Tier die Typ IIB-Fasern. Das Kontrolltier im Alter von 79 Tagen weist einen dominierenden Typ IIA-Fasergehalt auf. Der Typ I-Fasergehalt liegt insgesamt in geringem Ausmaß höher als im M. semitendinosus (bis knapp 15%).

In den tiefen Muskelproben zeigen die Proben der Tiere im Alter von 52 und 137 Tagen einen vorherrschenden Typ IIA-Faseranteil, wie auch ein Tier im Alter von 79 Tagen. Dagegen ist der Typ IIB-Faseranteil dominierend bei dem Tier im Alter von 98 Tagen und bei einem Tier im Alter von 79 Tagen. Der Typ I-Fasergehalt variiert z.T. stark und liegt zwischen gut 14 und knapp 47%, wobei jedoch die Mehrzahl der Proben zwischen 14 und knapp 27% Faseranteil liegt. In der Muskelprobe mit 47% Typ I-Fasergehalt ist dieser Fasertyp vorherrschend (siehe Tab. 17).

c) *M. semimembranosus*

Alle oberflächlichen Muskelproben weisen ebenfalls höhere Typ IIB-Faseranteile auf als die tiefen Proben des gleichen Muskels. Auch in diesem Muskel sind die Unterschiede im Typ IIB-Fasergehalt zwischen den tiefen und oberflächlichen Proben geringer ausgeprägt als im *M. semitendinosus*. Während der Typ I-Fasergehalt in den oberflächlichen und tiefen Proben der Kontrolltiere im Alter von 52 Tagen nur gering differiert (meist deutlich unter 10%), weisen die Kontrolltiere im Alter von 79, 98 und 137 Tagen in den tiefen Muskelproben deutlich höhere Typ I-Faseranteile auf als in den oberflächlichen, in denen sie unter knapp 8% bleiben. Vorherrschende Fasertypen sind in den oberflächlichen Proben die Typ IIB- und die Typ IIA-Fasern in wechselnder Folge in allen vier Altersgruppen. In den tiefen Proben dominieren die Typ IIA-Fasern bei den Kontrolltieren im Alter von 52 Tagen. Bei den Tieren im Alter von 98 und 137 Tagen herrschen in jeweils einer Probe Typ IIB-Fasern vor, in einer die Typ IIA-Fasern und in einer die Typ I-Fasern. Im Alter von 79 Tagen findet sich in einer Probe ein knapp dominierender Typ I-Fasergehalt, in der anderen ein deutlich dominierender Typ IIA-Faseranteil.

Auffallend sind die deutlichen Unterschiede im Typ I-Fasergehalt der tiefen Proben, einmal aus dem Vergleich der Proben der linken und rechten Schenkelseite eines Tieres und im Vergleich der Proben der 52 Tage alten Kontrolltiere mit den Proben der 79, 98 und 137 Tage alten Kontrolltiere. Dies ist in diesem extremen Ausmaß in keinem der beiden anderen Muskeln feststellbar und weist auch unter Berücksichtigung möglicher Meßfehler auf eine besondere genetische Inhomogenität dieses Muskeln hin (siehe Tab. 18).

4.3.1.2. Versuchstiere

a) *M. semitendinosus* der intakten, rechten Seite

Auch für die intakten Muskeln der Versuchstiere gilt die allgemeine Beobachtung für die Kontrolltiere, daß der Typ IIB-Fasergehalt in den oberflächlichen Proben deutlich höher als in den tiefen ist, die Typ I-Fasern einen weitgehend konstanten, sehr geringen Anteil in allen drei Altersgruppen belegen (oberflächliche Proben) und in den tiefen Muskelproben einen deutlich höheren prozentualen Anteil einnehmen.

Vorherrschende Fasertypen sind in der Altersgruppe 1 die Typ IIB-Fasern zu 40%, in der Altersgruppe 2 zu knapp 67% und in der Altersgruppe 3 zu 100%. Bei den weitgehend gleichen Typ I-Faseranteilen weist dies auf einen Anstieg des Typ IIB-Fasergehalts während des Versuchszeitraumes zwischen dem 76. und 138. Tag hin bei gleichzeitiger Abnahme des Typ IIA-Faseranteiles (oberflächliche Proben).

In den tiefen Proben sind die Typ IIA-Fasern die dominierenden Fasertypen, wobei in jeder Altersgruppe in einer Muskelprobe die Typ I-Fasern den höchsten prozentualen Anteil einnehmen. Hinweise auf einen Anstieg oder Abfall des einen oder anderen Fasertyps werden aufgrund der hohen individuellen Variation der einzelnen Muskelproben einer Altersgruppe nicht beobachtet (siehe Tab. 16).

b) *M. biceps femoris* der intakten, rechten Seite

Während in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (Ausnahme Pr.-Nr. 7) auch hier in den oberflächlichen Proben die Typ IIB-Fasern in einem höheren prozentualen Anteil auftreten (wiederum: geringere Unterschiede als im *M. semitendinosus*) und der Typ I-Fasergehalt in den tiefen Proben meist deutlich höher als in den oberflächlichen ist, dominieren in der Altersgruppe 1 zu 100% die Typ IIA-Fasern, in den Altersgruppen 2 und 3 dagegen zu 100% und in zunehmender Deutlichkeit die Typ IIB-Fasern in den oberflächlichen Proben. Der Typ I-Fasergehalt zeigt in den

oberflächlichen wie in den tiefen Proben große individuelle Unterschiede in den drei Altersgruppen. Hinweise auf einen Anstieg werden für die oberflächlichen Typ IIB-Faseranteile aus dem Vergleich der Meßwerte gewonnen.

In der Altersgruppe 1 zeigen drei Muskelproben dominierende Typ IIA-Faseranteile in den tiefen Muskelabschnitten, in einer herrschen Typ IIB-Faseranteile und in der weiteren Probe Typ I-Faseranteile vor. Auch in der Altersgruppe 2 zeigt eine Muskelprobe einen dominierenden Typ I-Faseranteil, doch die meisten weisen vorherrschende Typ IIA-Faseranteile auf. In der letzten Altersgruppe sind die Typ IIA-Faseranteile in der Mehrzahl dominierend, eine Probe weist dagegen einen vorherrschenden Typ IIB-Faseranteil auf (siehe Tab. 17).

c) M. semimembranosus der intakten, rechten Seite

In den oberflächlichen Proben dieses Muskels fallen in besonderem Maße Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen bezüglich des Typ IIB-Faseranteils auf. Bei nur vergleichsweise geringen Unterschieden zwischen den Einzelwerten einer Altersgruppe werden zunehmend höhere Typ IIB-Faseranteile beobachtet, die auf einen prozentualen Zuwachs dieses Fasertyps während des Versuchszeitraumes hindeuten. Entsprechend scheinen die Typ IIA-Faseranteile abzunehmen bei relativer Konstanz des geringen Typ I-Faseranteils (in der Mehrzahl unter 10%). Die tiefen Proben weisen geringere Typ IIB-Faseranteile auf, wobei diese innerhalb einer Altersgruppe individuell stark schwanken können. Dies trifft auch für die Typ IIA- und Typ I-Faseranteile zu, so daß in der Altersgruppe 1 sowohl Typ I- als auch Typ IIA- und Typ IIB-Faseranteile in den Proben vorherrschen. Dies trifft auch für die Altersgruppe 3 zu. In der Altersgruppe 2 sind zu je 50% mal Typ IIA-, mal Typ IIB-Faseranteile dominierend.

So werden auch hier für die tiefen Muskelproben keine Hinweise ersichtlich, die auf einen Anstieg oder Abfall des einen oder anderen Fasertyps hindeuten (siehe Tab. 18).

Tab. 16:

Entwicklung der Faserqualität der intakten Muskeln (Fasertypanteile in %)

M. semitendinosus.

K o n t r o l l t i e r e

Altersgruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkelseite	oberflächliche Proben			tiefe Proben		
				Typ II B	Typ II A	Typ I	Typ II B	Typ II A	Typ I
A O	52	1	li	56,4	38,9	4,7	19,3	59,7	21,0
A O	52	1	re	53,7	37,7	8,6	27,3	60,3	12,4
A O	52	2	li	52,7	38,6	8,7	18,5	52,2	29,3
A O	52	2	re	54,5	43,7	1,8	20,5	54,1	25,4
A 1	79	3	li	39,4	54,4	6,2	6,9	56,7	36,4
A 1	79	4	re	35,7	61,5	2,8	10,5	64,5	25,0
A 2	98	10	li	45,8	47,9	6,3	33,3	37,6	29,1
A 2	98	10	re	48,4	42,6	9,0	15,3	53,4	31,3
A 3	137	17	li	55,9	40,3	3,8	32,9	34,9	32,2
A 3	137	17	re	57,7	32,8	9,5	18,2	44,5	37,3

V e r s u c h s t i e r e

A 1	76	5	re	51,6	48,4	0	28,4	52,7	18,9
A 1	76	6	re	59,0	36,6	4,4	17,9	40,7	41,4
A 1	76	7	re	43,1	52,3	4,6	16,4	47,8	35,8
A 1	78	8	re	36,4	63,6	0	18,0	41,1	40,9
A 1	78	9	re	41,7	56,9	1,4	13,6	56,8	29,6
A 2	96	11	re	44,4	55,6	0	31,8	49,7	18,5
A 2	96	12	re	51,7	48,3	0	18,4	46,5	35,1
A 2	97	13	re	52,3	47,7	0	14,1	50,3	35,6
A 2	97	14	re	54,8	40,3	4,9	19,1	36,8	44,1
A 2	99	15	re	64,5	31,6	3,9	12,8	56,0	43,2
A 2	99	16	re	41,5	58,5	0	10,9	50,7	38,4
A 3	136	18	re	56,6	31,8	1,6	20,0	34,0	46,0
A 3	136	19	re	58,2	41,8	0	20,8	42,3	36,9
A 3	138	20	re	67,1	27,6	5,3	13,9	65,6	20,5
A 3	138	21	re	63,6	35,4	1,0	18,2	45,0	36,8

Tab. 17:

Entwicklung der Faserqualität der intakten Muskeln (Fasertypanteile in %)
M. biceps_femoris.

K o n t r o l l t i e r e

Altersgruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkelseite	oberflächliche Proben			tiefe Proben		
				Typ II B	Typ II A	Typ I	Typ II B	Typ II A	Typ I
A 0	52	1	li	48,6	41,8	9,6	34,3	46,2	19,5
A 0	52	1	re	57,2	34,5	8,3	37,3	47,2	15,5
A 0	52	2	li	23,1	72,9	4,0	38,7	47,1	14,2
A 0	52	2	re	29,6	59,5	10,9	41,1	41,4	17,5
A 1	79	3	li	43,1	47,6	9,3	13,0	64,1	22,9
A 1	79	4	re	25,6	63,0	11,4	42,2	39,6	18,2
A 2	98	10	li	50,9	38,0	11,1	43,5	37,4	19,1
A 2	98	10	re	49,2	36,0	14,8	42,5	30,6	26,9
A 3	137	17	li	45,6	43,0	11,4	27,4	38,6	34,0
A 3	137	17	re	61,8	29,5	8,7	13,3	40,0	46,7

V e r s u c h s t i e r e

A 1	76	5	re	41,0	58,2	1,8	16,4	61,8	21,8
A 1	76	6	re	34,2	50,1	15,7	30,6	43,6	25,8
A 1	76	7	re	35,9	47,0	17,1	46,8	27,2	26,0
A 1	78	8	re	45,3	46,1	8,6	23,4	57,8	18,8
A 1	78	9	re	40,3	39,2	20,5	23,9	34,3	41,8
A 2	96	11	re	62,8	28,3	8,9	56,9	10,0	33,1
A 2	96	12	re	40,3	35,3	24,4	27,6	42,8	29,6
A 2	97	13	re	63,1	25,5	11,4	28,2	49,0	22,8
A 2	97	14	re	46,8	35,5	17,7	36,5	48,2	15,3
A 2	99	15	re	44,0	16,9	29,1	23,8	40,8	35,4
A 2	99	16	re	46,2	44,4	9,4	19,1	32,0	48,9
A 3	136	18	re	56,8	34,4	8,8	37,5	32,1	30,4
A 3	136	19	re	55,5	29,4	15,1	27,0	42,4	30,6
A 3	138	20	re	69,1	22,8	8,1	35,4	46,6	18,0
A 3	138	21	re	64,0	23,5	12,5	42,4	25,7	31,9

Tab. 18:

Entwicklung der Faserqualität der intakten Muskeln (Fasertypanteile in %)
M. semimembranosus

K o n t r o l l t i e r e

Altersgruppe	Alter (Tage)	Pr. Nr.	Schenkelseite	oberflächliche Proben			tiefe. Proben		
				Typ II B	Typ II A	Typ I	Typ II B	Typ II A	Typ I
A O	52	1	li	57,5	37,6	4,9	42,2	51,7	6,1
A O	52	1	re	31,9	62,4	5,7	24,0	68,9	7,1
A O	52	2	li	46,9	48,2	4,9	32,3	59,9	7,8
A O	52	2	re	43,9	46,7	9,4	31,1	64,8	4,0
A 1	79	3	li	44,8	51,3	3,9	6,5	45,7	47,8
A 1	79	4	re	57,8	35,5	6,7	27,9	51,6	20,5
A 2	98	10	li	31,4	63,1	5,5	19,4	30,7	49,9
A 2	98	10	re	64,0	30,9	5,1	44,6	33,7	21,7
A 3	137	17	li	61,1	22,1	6,8	42,3	22,8	34,9
A 3	137	17	re	43,1	49,3	7,6	38,3	46,8	14,9

V e r s u c h s t i e r e

A 1	76	5	re	48,2	49,6	2,2	46,2	47,0	6,8
A 1	76	6	re	49,3	43,3	7,4	30,2	18,9	50,9
A 1	76	7	re	43,2	52,0	4,8	2,9	42,3	54,8
A 1	78	8	re	42,4	53,7	3,9	36,2	50,9	12,9
A 1	78	9	re	42,0	53,5	4,5	32,4	57,1	10,5
A 2	96	11	re	67,9	24,9	7,2	43,5	35,8	20,7
A 2	96	12	re	61,0	30,3	8,7	43,3	33,5	23,2
A 2	97	13	re	58,6	38,5	2,9	41,2	45,5	13,3
A 2	97	14	re	61,7	35,1	3,2	45,3	37,6	17,1
A 2	99	15	re	60,0	28,8	11,2	34,2	46,7	19,2
A 2	99	16	re	62,3	26,6	11,1	29,2	52,6	18,2
A 3	136	18	re	66,7	27,0	6,3	49,2	35,0	15,8
A 3	136	19	re	64,9	25,8	9,3	20,7	53,5	25,8
A 3	138	20	re	64,2	29,7	6,1	17,0	15,9	67,1
A 3	138	21	re	72,2	22,0	6,8	51,6	32,8	15,6

4.3.1.3. Fasertypengruppierung

Der M. semitendinosus, M. biceps femoris und M. semimembranosus zeigen in der myofibrillären ATPase-Darstellung und in der SDH-Reaktion eine charakteristische Anordnung ihrer Muskelfasern innerhalb eines Faserbündels. Dabei liegen Fasern mit sehr intensiver Anfärbung in der SDH-Reaktion (Typ I) zum größten Teil in den zentralen Bezirken der Faszikel und werden von etwas schwächer angefärbten Fasern (Typ IIA) umgeben. Peripher im Primärbündel liegen nur vereinzelt intensiver angefärbte Muskelfasern; in der Regel bilden schwach oder gar nicht angefärbte Muskelfasern (Typ IIB) die am peripheren Rand der Muskelfaszikel lokalisierten Fasern. Ein entsprechendes Bild vermittelt die Darstellung der ATPase. Hier finden sich in überwiegendem Maße zentral Fasern ohne bzw. mit nur schwacher Reaktion (Typ I), die von deutlich angefärbten Fasern umgeben werden (Typ II), die das Muskelfaserbündel bis in die Peripherie auffüllen.

Diese Fasertypenanordnung findet sich regelmäßig in allen untersuchten intakten Muskeln der Kontroll- und Versuchstiere.

Werden die Ergebnisse zur Faserqualität der intakten Muskeln zusammengefaßt, so werden in allen Altersgruppen in den oberflächlichen Proben in fast allen Fällen z.T. deutlich höhere Typ IIB-Faseranteile und geringere Typ I-Faseranteile als in den tiefen gefunden. Dies scheint unabhängig vom Alter der Tiere aufzutreten. Hinweise auf die Zunahme eines bestimmten Fasertyps während des Versuchszeitraums werden lediglich aus dem Vergleich der Typ IIB-Faseranteile der oberflächlichen Proben ersichtlich, die in allen drei Muskeln einen Hinweis auf eine prozentuale Zunahme abgeben. Entsprechend scheinen die Typ IIA-Faseranteile abzunehmen.

Weiterhin sind insbesondere in den tiefen Proben innerhalb einer Altersgruppe bzw. bei den Kontrolltieren zwischen linker

und rechter Schenkelseite z.T. große individuelle Unterschiede im Fasertypgehalt zwischen den Einzelproben auffällig.

4.3.2. Faserqualität der denervierten Muskeln

Eine einfache Bewertung der prozentualen Verteilung der weißen, intermediären und roten Fasertypen in den denervierten Muskeln mit Hilfe der SDH- und der ATPase-Reaktion gestaltet sich schwierig bzw. ist in sehr vielen Fällen bereits nach 20 - 22 Tagen der Denervation (Altersgruppe I) nicht mehr zuverlässig möglich, da viele denervierte Muskelfasern in den beiden enzym-histochemischen Reaktionen ein zu Normalfasern unterschiedliches Reaktionsmuster aufweisen. So können sie in vielen Fällen nicht mehr sicher weißen, roten oder intermediären Fasertypen eines innervierten Muskels zugeordnet werden.

Die Beschreibung der Faserqualität der untersuchten denervierten Muskeln beachtet in besonderem Maße das Auftreten pathologischer Formen von Muskelfasern, wie sie sich nach Alteration der Faserstruktur enzymhistochemisch darstellen.

Darüber hinaus werden die Änderungen in der charakteristischen Anordnung der Fasertypen innerhalb der Muskelfaserbündel beschrieben.

Auf eine Bestimmung der prozentualen Fasertypenverteilung in den denervierten Muskeln wird aufgrund oben beschriebener Gründe verzichtet.

a) pathologische Formen von Muskelfasern

Die myofibrilläre ATPase-Reaktion dürfte gut geeignet sein, auf Defekte in der Myofibrillenstruktur (Reduktion, Verlust und Degeneration) mit einem zur Normalfaser veränderten Reaktionsmuster zu reagieren. Für die mitochondrial gebundene SDH-Reaktion müßte ebenfalls nach Myofibrillolyse ein anderes Reaktionsmuster zu erwarten sein; zusätzlich dürften sich Alterationen der

Mitochondrien (Degeneration, Aggregation und Verlust) auf die SDH-Reaktion auswirken und ein zur Normalfaser verändertes Bild ergeben. Entsprechend werden pathologische Formen sowohl in bezug auf die Reaktion der mit der Kontraktionszeit gekoppelten myofibrillären ATPase, als auch in bezug auf das Schlüsselenzym des oxydativen Energiestoffwechsels, der Succinatdehydrogenase, beschrieben. Die Beschreibung der Verhältnisse erfolgt getrennt für die drei gewählten Versuchsstadien, nach 20 - 22, 41 - 43 und 82 - 84 Tagen andauernder Denervation; zusätzlich soll geprüft werden, in welchem Ausmaß sich äußere und innere Muskel-lagen der denervierten Muskeln unterschiedlich darstellen.

Für jede entnommene Muskelprobe wird die Faserqualität der denervierten Muskelfasern in beiden enzymhistochemischen Reaktionen beschrieben. Dabei werden Muskelfasern mit intensiver, mittlerer und schwacher Färbereaktion unterschieden und ihr Auftreten semiquantitativ bewertet (o nicht vorhanden, (+) vereinzelt, + regelmäßig, +! dominierend). Darüber hinaus werden Fasern, die enzymhistochemisch normalen Muskelfasern gleichen (Fasern mit Normalstruktur) von solchen mit Defekten unterschieden und ihr Vorkommen analog bewertet (Tab. 21-26).

Folgende Muskelfasern mit Defekten in der enzymhistochemischen Darstellung werden unterschieden:

1.) Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust;

diese Muskelfasern weisen meist irregulär im Zelleib verteilt fleckartige Aufhellungen auf, die sich z.T. scharf von anderen, dicht angefärbten Zellarealen absetzen.

2.) Fasern mit subsarkolemmalen Läsionen;

zwei verschiedene Läsionen werden unterschieden:

- a) in der SDH-Reaktion fallen Muskelfasern auf, die einen subsarkolemmalen, ringartigen Aktivitätsverlust aufweisen, der sich als schmaler, heller Saum peripher von dichter angefärbten, zentralen Faserabschnitten absetzt.

Dies ist besonders deutlich bei häufig zentral im Faserbündel lokalisierten, kleinen Muskelfasern mit intensiver Anfärbung.

- b) in der gleichen enzymhistochemischen Reaktion treten Muskelfasern auf, die einen sehr intensiv angefärbten, homogenen Streifen aufweisen, der wie ausgegossen subsarkolemmal liegt und meist nur einseitig die Faser betrifft; daneben können auch mehrere, kleinere Abschnitte des Sarkolemm in gleicher Weise betroffen sein.

3.) Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes;

in diesen Muskelfasern treten irregulär im Zelleib verteilt oder in zentraler Position klümpchenartige Ausfällungen des Reaktionsproduktes auf, die z.T. grobfädig miteinander in Kontakt stehen oder auch homogene, bizarre Formationen im Zelleib bilden oder diesen ganz ausfüllen.

4). Vakuolisierte Muskelfasern;

in einzelnen Muskelproben sehr massiv, sonst eher vereinzelt sind wabig-vakuolisierte Muskelfasern anzutreffen; neben vielen kleinen Vakuolen finden sich auch solitär größere Vakuolen in denervierten Muskelfasern.

Auch das Auftreten dieser pathologischen Formen denervierter Muskelfasern ist semiquantitativ für jede Muskelprobe festgehalten (o nicht vorhanden, (+) vereinzelt, + regelmäßig in den Faszikeln anzutreffen, +! ausgeprägt viele Fasern der Faszikel betreffend) (Tab. 21-26).

b) Fasertypengruppierung und Fasergrößenverteilungen

Bei der Bewertung der Anordnung der Muskelfasern in den Faserbündeln soll erfaßt werden, in welchem Maß die für das Schwein charakteristische Fasertypenanordnung in den Muskelfaszikeln des denervierten Muskels erhalten +, andeutungsweise erkennbar (+) oder verloren o ist. Gleichzeitig wird untersucht, ob in den untersuchten Muskelproben Faserbündel mit uniformer oder

heterogener Fasergrößenverteilung auftreten. Dabei können in einer Muskelprobe sowohl Faserbündel mit unimodalen als auch mit bimodalen Fasergrößenverteilungen auftreten. Ist dies der Fall, drückt die Bewertung + aus, daß diese Verteilungen in der Muskelprobe überwiegen und (+), daß diese Form ebenfalls, aber in geringerem Maß auftritt; o bedeutet, daß diese Verteilung nicht vorliegt (Tab. 19 und 20).

4.3.2.1. Faserqualität der denervierten Muskeln 20 - 22 Tage nach Denervation (Altersgruppe 1)

a) SDH-Reaktion

Die deutlichen Unterschiede in der Färbeintensität, die bei den innervierten Muskeln eine gute Differenzierung in Typ I- und Typ IIA-Fasern einerseits und in Typ IIB-Fasern andererseits in einem Faserbündel erlauben, erscheinen in den denervierten Muskeln vermindert. Zwar kann bei allen drei denervierten Muskeln noch auf die charakteristische Anordnung der Fasertypen nach ihrer Färbeintensität geschlossen werden, jedoch ist die klare Unterscheidbarkeit durch Alterationen der Faserstruktur beeinträchtigt. Dies kommt in stärkerem Maß in den tiefen Muskelproben zur Geltung als bei den oberflächlichen Muskelproben. Während in nahezu allen Muskelfaszikeln der oberflächlichen Proben die Anordnung noch erkennbar bleibt, trifft dies nur für knapp 50% der tiefen Proben zu.

In unregelmäßigem, gemischtem Ausmaß enthalten Muskelproben des oberflächlichen M. semitendinosus, M. biceps femoris und des M. semimembranosus Faserbündel mit sehr uniformen Fasergrößen (40%) und mit heterogenen Fasergrößenverteilungen (30%). Gut 30% der Muskelproben weisen sowohl Faszikel mit uniformem als auch Faszikel mit heterogenem Verteilungsmuster auf. In den tiefen Muskellagen dominieren zu ca. 85% uniforme Fasergrößenverteilungen in den Faszikeln, jedoch weisen ca. 65% der tiefen Muskelproben auch Faserbündel mit heterogener Verteilung auf (Tab. 19).

In oberflächlichen und tiefen Muskelproben treten in den meisten Muskelfaszikeln denervierte Fasern auf, die den inner-vierten Fasern färberisch gleichen. Jedoch finden sich regelmäßig in allen Muskelfaserbündeln Muskelfasern mit Defekten, wobei Fasern mit irregulär bis zentral lokalisierter Kondensation des Reaktionsproduktes und Fasern mit subsarkolemmalen, intensiv gefärbten Streifen (2b) als pathologische Formen vorherrschen. Seltener finden sich auch Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust irregulär im Zelleib (1) und subsarkolemmal (2a). Diese pathologischen Formen der Muskelfasern finden sich gleichermaßen in oberflächlichen und tiefen Muskelproben, ohne daß eine besondere Form in diesen Lokalisationen vorherrschen würde. In der Färbeintensität dominieren Fasern, die eine mittlere Anfärbung aufweisen, neben Fasern mit intensiver Anfärbung; dies ist oberflächlich und tief ausgeprägt. Schwach angefärbte Fasern treten seltener auf, sind aber in oberflächlichen Muskelproben häufiger anzutreffen als in den tiefen Proben. Dies trifft für alle drei untersuchten Muskeln zu (Tab. 21, 23 und 25).

b) ATPase-Reaktion

Im oberflächlichen und tiefen M. semitendinosus, M. biceps femoris und M. semimembranosus ist zum größten Teil die charakteristische Anordnung der Muskelfasern im Faserbündel noch erkennbar. Zentral treten einzelne (oberfl. Proben) oder Gruppen (tiefe Proben) von schwach angefärbten Fasern auf, die zur Peripherie hin von deutlich angefärbten Fasern umgeben werden. In ganz überwiegendem Maß finden sich in den Muskelfaszikeln sowohl oberflächlich als auch tief sehr unterschiedliche Fasergrößen. Das heterogene Fasergrößenverteilungsmuster dominiert zu gut 80% in beiden Muskellagen. In ca. 50% der Muskelproben kommen auch Faszikel mit uniformen Fasergrößen vor (Tab. 20). Von ihrem färberischen Verhalten her gleicht der größte Teil der denervierten Muskelfasern den Fasern der Kontrolltiere bzw. der intakten Muskeln der Versuchstiere. Es überwiegen intensiv angefärbte Muskelfasern in den oberflächlichen und tiefen Lokalisationen der Muskelproben; daneben

treten, deutlicher in den tiefen Muskelproben, denervierte Muskelfasern mit schwacher bzw. negativer Reaktion auf. Zwischen diesen beiden Färbeintensitäten finden sich in geringem Ausmaß auch Fasern mit schwächer positiver Reaktion (mittelgradig - graue Anfärbung), die in den oberflächlichen Muskellagen auffälliger sind als in den tiefen.

Denervierte Muskelfasern mit Defekten treten nur in wenigen Muskelproben deutlicher hervor. Als pathologische Formen treten Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust und Fasern mit Vakuolisierungen hervor. Insgesamt werden diese Defekte in knapp 40% der oberflächlichen und in gut 60% der tiefen Muskelproben vor allem vereinzelt angetroffen (Tab. 22, 24 und 26).

Zusammenfassend kann für diese Altersstufe gelten, daß für die Beurteilung der Faserbündel in der SDH-Reaktion eine verminderte Unterscheidbarkeit der Fasertypen auffällig wird, womit die charakteristische Anordnung nicht mehr klar erkennbar bleibt. Dagegen ist in der ATPase-Reaktion die charakteristische Anordnung der Fasertypen wie in den innervierten Muskeln noch klar ansprechbar.

Pathologische Formen von Muskelfasern sind in der SDH-Reaktion regelmäßig und häufiger als in der ATPase-Reaktion anzutreffen.

4.3.2.2. Faserqualität der denervierten Muskeln 41 - 43 Tage nach Denervation (Altersgruppe 2)

a) SDH-Reaktion

In über 65% der Muskelproben ist in den Faserbündeln die charakteristische Anordnung der Fasertypen nicht mehr ansprechbar. In Faserbündeln der restlichen Muskelproben kann die Anordnung z.T. noch schwach erkannt werden. Dabei zeigen oberflächliche und tiefe Muskellagen ein in etwa entsprechendes Bild, wobei die geringere Differenzierbarkeit der zonalen Typenanordnung in den tiefen Muskelproben stärker hervortritt.

Ca. 90% der oberflächlichen Muskelproben weisen Faszikel mit einer heterogenen Fasergrößenverteilung auf, wobei meist die großen Fasern in peripheren Lagen, die kleinen Fasern in unregelmäßigen bis zentralen Lagen in den Primärbündeln auftreten. Nur ca. 50% der tiefen Muskelproben weisen ein analoges heterogenes Muster in der Fasergrößenverteilung auf. Ein uniformes Fasergrößenverteilungsmuster zeigen 35% der oberflächlichen und über 50% der tiefen Muskelproben in vielen ihrer Faserbündel (Tab. 19).

Von der Färbeintensität her sind Fasern mit intensiver und mittlerer Reaktion bei weitem dominierend, sowohl in den oberflächlichen als auch in den tiefen Muskellagen. Seltener treten schwach angefärbte Fasern auf, die zu gut 60% in den oberflächlichen, zu gut 35% in den tiefen Muskelproben angetroffen werden. Sie finden sich insgesamt nur vereinzelt in den Faszikeln und vor allem in deren Peripherie. Denervierte Fasern mit normalen Färbereaktionen finden sich vereinzelt bis regelmäßig in ca. 65% der oberflächlichen und zu gut 30% in den tiefen Muskelproben.

Alle Muskelfaszikel der Muskelproben oberflächlicher und tiefer Abschnitte des M. semitendinosus, des M. biceps femoris und des M. semimembranosus weisen pathologische Formen von Muskelfasern auf. Dabei treten sowohl Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust (1 und 2a) als auch Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes (2b und 3) auf. Nur in zwei Muskelproben der oberflächlichen Abschnitte sind lediglich Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes zu finden. In den tiefen Abschnitten dominieren Fasern mit irregulärer bis zentraler und subsarkolemmaler Kondensation des Reaktionsproduktes (3 und 2b). Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust treten zwar im M. semitendinosus und im M. biceps femoris auch vereinzelt bis regelmäßig auf, sind jedoch im M. semimembranosus nur selten in zwei Proben ausgeprägt. Vakuolisierte Fasern finden sich meist nur vereinzelt in den untersuchten Querschnittsbildern (Tab. 21, 23 und 25).

b) ATPase-Reaktion

In praktisch allen Muskelproben der tiefen Muskelabschnitte ist die charakteristische Anordnung der Fasertypen nicht mehr zu erkennen; für die oberflächlichen Muskelproben trifft dies auf ca. 65% der Muskelproben zu. Eine klare Unterscheidung ist nur noch bei einer Muskelprobe aus dem oberflächlichen M. semimembranosus möglich.

Wie bereits auch in der SDH-Reaktion sind in ganz überwiegendem Maße bei gut 90% aller oberflächlichen Muskelproben heterogene Fasergrößenverteilungen in den Faserbündeln auffällig, bei knapp 30% liegen Faszikel mit uniformen Fasergrößen vor; eine uniforme Fasergrößenverteilung ist in besonderem Maße in zwei Muskelproben des M. semitendinosus ausgeprägt. In den tiefen Muskelproben treten zu ca. 50% heterogene und zu ca. 50% uniforme Fasergrößenverteilungen auf, wobei einige Faszikel sehr ausgeprägt heterogen, andere dagegen sehr ausgeprägt uniform sind (Tab. 20).

In der Färbeintensität herrschen intensiv und mittelgradig angefärbte Fasern vor; hingegen treten schwach angefärbte Fasern nur in ca. 30% der Muskelproben sowohl oberflächlich als auch tief hervor. Im oberflächlichen und tiefen M. semitendinosus, M. biceps femoris und M. semimembranosus treten nach wie vor Muskelfasern auf, die in ihrer Anfärbung Normalfasern entsprechen.

Als pathologische Formen von Muskelfasern finden sich in sehr ausgeprägtem Maß denervierte Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust, der irregulär im Zelleib auftritt (1). Weiterhin sind in verstärktem Ausmaß vakuolisierte Fasern anzutreffen (Tab. 22, 24 und 26).

Für diese Altersstufe kann die charakteristische Fasertypenanordnung nur noch ganz vereinzelt klar erkannt werden. In den meisten Faserbündeln allerdings ist sie nicht mehr ansprechbar. Dies trifft für beide enzymhistochemischen Reaktionen

zu. Pathologische Formen denervierter Fasern treten in dieser Altersstufe sowohl in der SDH-Reaktion als auch in der ATPase-Reaktion regelmäßig und häufig auf und erscheinen massiver ausgeprägt als in der ersten Altersstufe.

4.3.2.3. Faserqualität der denervierten Muskeln 82 - 84 Tage nach Denervation (Altersgruppe 3)

a) SDH-Reaktion

In keiner der untersuchten oberflächlichen und tiefen Muskelproben ist die charakteristische Fasertypenanordnung noch erkennbar.

In den oberflächlichen Muskellagen herrscht eine heterogene Fasergrößenverteilung vor. In einigen Muskelfaszikeln ist die Heterogenität massiv ausgeprägt. Dort liegen sehr große, schwach angefärbte Fasern neben kleineren, intensiv bis mittelgradig angefärbten Muskelfasern. In knapp 40% der Muskelproben treten Faszikel in Erscheinung, die fast ausschließlich sehr kleine, uniforme Fasergrößen aufweisen, die meist eine mittlere bis intensive Färbereaktion besitzen.

In jeweils 70% der tiefen Muskellagen finden sich sowohl Faszikel mit uniformen als auch mit heterogenen Fasergrößen (Tab. 19).

Zwar überwiegen auch in diesen Muskelproben die Fasern mit intensiven und mittleren Färbereaktionen, doch treten oberflächlich in 50% und tief in 40% der Proben häufiger auch denervierte Fasern mit deutlich schwacher Reaktion auf. Fasern, die färberisch Normalfasern gleichen, sind nur in zwei Muskelproben des oberflächlichen *M. semimembranosus* aufzufinden. Die meisten aller Muskelfasern zeigen Defekte in der Färbereaktion.

Im Vordergrund der pathologischen Formen stehen Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes (3 und 2b). Daneben treten in 65% der oberflächlichen und tiefen Muskelproben auch Fasern mit ringartigem Aktivitätsverlust (2a) und in geringerem Ausmaß auch Fasern mit fleckartigem Aktivitätsverlust (1) auf (in gut 50% der tiefen und 50% der oberflächlichen Proben). Vereinzelt finden sich in den Muskelfaserbündeln auch Fasern mit Vakuolisierungen (Tab. 21, 23 und 25).

b) ATPase-Reaktion

Auch in dieser enzymhistochemischen Reaktion kann die charakteristische Fasertypenanordnung in den Faserbündeln nicht mehr erkannt werden. Dies trifft für alle oberflächlichen und tiefen Muskelproben zu.

Ein heterogenes Fasergrößenverteilungsmuster ist in über 80% der oberflächlichen Proben in den Faserbündeln ausgebildet, ein uniformes Muster findet sich in über 65% der Proben. Auch in dieser Färbung fallen die sehr sehr großen Unterschiede zwischen den Fasergrößen in den heterogenen Faserbündeln auf, bei überwiegendem Fehlen von Zwischengrößen. Die großen Fasern sind in dieser Färbung meist sehr intensiv angefärbt, die kleineren Fasern zeigen dagegen eine schwächere, aber noch positive Reaktion.

Auch die tiefen Muskellagen weisen in 75% der entnommenen Proben ein heterogenes Verteilungsmuster der Fasergrößen auf, in gut 50% der Proben finden sich uniforme Fasergrößenverteilungen in den Muskelfaszikeln (Tab. 20).

In ihrer Färbeintensität herrschen in beiden Muskellagen Fasern mit intensiver und mittelgradiger Reaktion vor; jedoch finden sich in gut 40% der Proben auch Fasern mit schwacher bis negativer Reaktion. Normalfaserstrukturen treten nur in wenigen Fällen vereinzelt auf. Die meisten Fasern weisen auch in dieser Färbung deutliche Defekte auf.

Hier stehen pathologische Formen im Vordergrund, die einen fokalen Aktivitätsverlust aufweisen; darüber hinaus finden sich häufig Muskelfasern mit Vakuolisierungen, die in gut 80% der oberflächlichen und in gut 50% der tiefen Proben auftreten (Tab. 22, 24 und 26).

Zusammenfassend fehlt für diese Altersstufe die für den inner-vierten Muskel charakteristische Anordnung der Fasertypen. Sie ist in keiner der untersuchten Muskelproben mehr ansprechbar. Pathologische Formen denervierter Muskelfasern treten in großer Regelmäßigkeit und in manchen Muskelproben noch ausgeprägter als in der Altersstufe davor in beiden enzymhistochemischen Reaktionen auf.

Tab. 19:

Fasertypengruppierung und Fasergrößenverteilung der denervierten Muskelfasern

oberflächliche Muskelproben

SDH - Reaktion

Pr.- Nr.	M. semitendinosus				M. biceps femoris				M. semimembranosus			
	Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung			Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung			Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung		
		unif.	heterog.			unif.	heterog.			unif.	heterog.	
5	(+)bis o	+	(+)		(+)	+	(+)		(+)bis o	+	o	
6	(+)bis o	+	o		(+)bis +	o	+		(+)	(+)	+	
7	(+)bis o	+	(+)		+	+	o		+	+	o	
8	+ bis(+)	(+)	+		o	+	o		(+)	(+)	+	
9	+ bis(+)	o	+		(+)	+	o		(+)bis o	o	+	
11	o	o	+		o	o	+		(+)bis o	o	+	
12	(+)bis o	o	+		(+)bis o	o	+		o	o	+	
13	+ bis(+)	o	+		(+)	+	(+)		o	(+)	+	
14	(+)	o	+		o	(+)	+		(+)bis o	(+)	+	
15	o	+	o		o	o	+		o	o	+	
16	(+)bis o	+	o		o	o	+		o	(+)	+	
18	o	o	+		o	o	+		o	o	+	
19	o	o	+		o	o	+		o	(+)	+	
20	o	o	+		o	+	(+)		o	+	(+)	
21	o	+	(+)		o	+	o		o	o	+	

tiefe Muskelproben

5	(+)bis o	+	o	o	+	(+)	(+)bis o	o	+
6	o	+	(+)	(+)	+	(+)	(+)bis o	+	(+)
7	(+)bis o	+	(+)	o	+	o	o	+	o
8	+	o	+	o	+	(+)	(+)bis o	+	(+)
9	o	+	o	o	+	(+)	o	+	o
11	o	+	o	o	+	o	o	+	o
12	(+)bis o	(+)	+	-	-	-	o	+	o
13	(+)bis o	o	+	(+)bis o	(+)	+	o	+	o
14	o	(+)	+	(+)bis o	o	+	o	+	(+)
15	(+)	o	+	o	+	(+)	(+)bis o	o	+
16	o	+	o	o	o	+	(+)bis o	o	+
18	o	(+)	+	o	o	+	o	o	+
19	o	+	o	o	o	+	o	(+)	+
20	o	+	(+)	o	+	o	o	(+)	+
21	o	o	+	o	+	o	o	+	o

Tab. 20:

Fasertypengruppierung und Fasergrößenverteilung der denervierten Muskelfasern
oberflächliche Muskelproben

ATPase - Reaktion

Pr.- Nr.	M. semitendinosus			M. biceps femoris			M. semimembranosus		
	Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung		Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung		Fasertypen- gruppierung	Fasergrößen- verteilung	
		unif.	heterog.		unif.	heterog.		unif.	heterog.
5	+	+	(+)	+	o	+	o	o	+
6	+	(+)	+	+	o	+	+	+	(+)
7	+	+	o	+	(+)	+	+	+	(+)
8	+	o	+	(+)	o	+	+	o	+
9	+	o	+	(+) bis +	(+)	+	+	(+)	+
11	o	o	+	(+)	o	+	o	o	+
12	(+) bis o	(+)	+	o	(+)	+	+	+	(+)
13	(+) bis o	o	+	(+) bis o	o	+	(+) bis o	+	(+)
14	o	o	+	o	o	+	(+) bis o	o	+
15	o	+	o	o	o	+	c	c	+
16	o	+	o	o	o	+	o	c	+
18	o	o	+	o	o	+	o	(+)	+
19	o	o	+	o	(+)	+	o	(+)	+
20	o	o	+	o	+	(+)	o	+	o
21	o	+	o	o	+	(+)	o	o	+

tiefe Muskelproben

5	+	+	(+)	(+) bis o	c	+	+	(+)	+
6	+	+	(+)	+	+	o	+	(+)	+
7	+	o	+	+	+	o	+	+	(+)
8	+	o	+	+	(+)	+	+	(+)	+
9	+ bis (+)	o	+	+ bis (+)	o	+	+	o	+
11	o	+	o	o	c	+	o	+	o
12	o	o	+	-	-	-	o	+	o
13	o	o	+	o	+	o	o	+	(+)
14	o	(+)	+	o	(+)	+	o	(+)	+
15	(+) bis o	o	+	o	+	(+)	c	o	+
16	o	+	o	o	o	+	o	o	+
18	o	o	+	o	o	+	o	o	+
19	o	+	o	o	o	+	o	(+)	+
20	o	+	(+)	o	+	o	o	o	+
21	o	o	+	o	+	o	o	+	(+)

Tab. 21:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern

M. semitendinosus in der SPH-Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr.- Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	+	+	+	(+)	(+)	+	(+)	o	o
6	(+)	+	+	o	(+)	+	o	o	o
7	(+)	+	+	o	+	+	(+)	o	o
8	+	(+)	+	+	+	+	o	o	o
9	(+)	+	+	+	+	(+)	+	(+)	o
11	o	(+)	+	+	(+)	(+)	+	+	+
12	+	+	+	+	(+)	+	+	+	o
13	+	o	+	+	(+)	(+)	+	+	o
14	(+)	(+)	+	+	(+)	+	+	(+)	o
15	o	+	+	o	+	+	+	o	o
16	(+)	+	+	o	(+)	+	(+)	o	o
18	o	+	o	+	(+)	+	+	o	(+)
19	o	+	+	o	+	+	(+)	o	o
20	o	(+)	o	+	+	+	+	+	o
21	o	+	+	o	o	+	(+)	+	(+)

tiefe Muskelproben

5	(+)	+	+	o	(+)	+	(+)	o	o
6	(+)	+	+	o	(+)	+	(+)	o	o
7	o	+	+	(+)	+	+	(+)	o	o
8	+	(+)	+	+	(+)	+	(+)	o	o
9	o	+	+	+	(+)	+	+	o	o
11	o	+	+	o	o	+	+	+	(+)
12	o	+	+	o	(+)	+	+	+	(+)
13	o	(+)	+	(+)	+	+	+	+	o
14	o	+	+	o	o	+	(+)	(+)	o
15	(+)	+	+	o	+	+	+	o	o
16	o	+	o	o	o	+	o	o	o
18	o	+	+	(+)	+	+	+	o	o
19	o	+	(+)	o	+	+	o	+	o
20	o	+	+	o	+	+	(+)	o	o
21	o	+	+	o	+	+	o	+	o

Tab. 22:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern
M. semitendinosus in der ATPase - Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr.- Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär- zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	+	+	o	o	o	o	+	(+)	o
6	(+)	+	+	+	o	o	+	+	(+)
7	+	(+)	+	(+)	o	o	+	o	o
8	+	+	+	(+)	o	o	(+)	(+)	o
9	+	+	+	o	o	o	+	+	o
11	o	+	+	o	o	o	+	+	(+)
12	(+)	(+)	+	o	o	o	+	(+)	(+)
13	(+)	+	+	o	o	o	(+)	+	(+)
14	o	+	+	(+)	o	o	+	+	+
15	(+)	(+)	+	o	o	o	(+)	o	o
16	+	o	+	o	o	o	(+)	o	o
18	(+)	+	+	o	o	o	+	+	+
19	(+)	+	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)
20	o	+	o	o	o	o	(+)	+	+
21	(+)	(+)	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)

tiefe Muskelproben

5	(+)	+	(+)	o	o	o	+	(+)	(+)
6	+	+	o	+	o	o	(+)	(+)	(+)
7	+	+	o	+	o	o	(+)	o	o
8	+	+	o	+	o	o	(+)	o	o
9	+	+	+	(+)	o	o	(+)	(+)	o
11	o	o	+	+	o	o	+	+	+
12	(+)	+	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)
13	o	+	+	o	o	o	+	+	+
14	o	(+)	+	+	o	o	+	+	+
15	(+)	+	+	o	o	o	(+)	+	+
16	+	o	+	o	o	o	(+)	o	o
18	o	(+)	+	(+)	o	o	+	+	(+)
19	o	+	(+)	o	o	o	+	+	+
20	o	+	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)
21	o	+	+	o	o	o	+	+	(+)

Tab. 23:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern

M. biceps femoris in der SDH - Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr. - Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	(+)	(+)	+	(+)	+	(+)	(+)	o	o
6	+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	o	o
7	(+)	(+)	+	+	+	(+)	o	o	o
8	o	o	+	(+)	+	(+)	o	o	o
9	(+)	(+)	+	+	+	(+)	o	(+)	o
11	o	+	(+)	+	+	+	+	+	+
12	o	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)	o
13	+	o	+!	o	+!	o	o	o	o
14	o	+	+	o	+	+	+	(+)	o
15	(+)	+	+	o	+	+	+	+	(+)
16	(+)	+	+	o	+	+	+	(+)	o
18	o	+	+	o	o	+	o	o	(+)
19	o	+!	o	+	+	+!	(+)	+	o
20	o	(+)	+	+	+	+	(+)	+	o
21	o	+	+	o	(+)	+	o	o	o

tiefe Muskelproben

5	(+)	+	+	o	+	o	+	(+)	(+)
6	o	+	+	(+)	+	+	o	o	o
7	o	(+)	+	(+)	(+)	+	o	o	o
8	(+)	o	+!	(+)	+	(+)	+	o	o
9	o	+	+	o	+	+	(+)	(+)	o
11	o	+	+	o	+	(+)	o	o	o
12	o	(+)	+!	o	+	(+)	(+)	(+)	o
13	(+)	(+)	+	(+)	o	+	o	+	o
14	(+)	+	+	(+)	(+)	+	(+)	+	o
15	(+)	+	+	(+)	(+)	+	o	o	o
16	o	+!	o	o	+	+	o	(+)	o
18	o	+	+	o	+	+	+	o	o
19	o	+	+	+	(+)	+	o	+	o
20	o	+	+	o	+	+	+	+	o
21	o	+	+	o	+	+	+	o	o

Tab. 24:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern
M. biceps femoris in der ATPase--Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr.- Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär- zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	+	+	+	o	o	o	+	o	o
6	+	+	o	(+)	o	o	+	o	o
7	+	o	+	+	o	o	(+)	o	o
8	+	(+)	+	(+)	o	o	(+)	o	o
9	+	+	+	+	o	o	(+)	o	o
11	(+)	+	+	+	o	o	+	(+)	(+)
12	(+)	(+)	+	(+)	o	o	(+)	(+)	o
13	+	(+)	+	(+)	o	o	(+)	(+)	(+)
14	(+)	+	+	+	o	o	+	+	+
15	o	(+)	+	(+)	o	o	+	+	+
16	(+)	o	+	o	o	o	+	+	(+)
18	(+)	o	+	(+)	o	o	(+)	(+)	o
19	(+)	+	(+)	o	o	o	+	+	+
20	o	+	+	o	o	o	+	+	+
21	(+)	+	o	o	o	o	(+)	+	+

tiefe Muskelproben

5	(+)	(+)	+	o	o	o	+	+	+
6	+	+	o	+	o	o	(+)	o	o
7	+	+	o	+	o	o	+	o	o
8	+	+	+	o	o	o	+	(+)	o
9	+	+	o	+	o	o	(+)	(+)	o
11	o	+	+	(+)	o	o	+	+	(+)
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	(+)	o	+	o	o	o	+	(+)	o
14	+	+	+	o	o	o	(+)	(+)	o
15	(+)	(+)	+	(+)	o	o	+	(+)	(+)
16	(+)	(+)	+	o	o	o	+	+	+
18	(+)	(+)	+	o	o	o	+	+	(+)
19	(+)	+	+	o	o	o	+	+	(+)
20	o	(+)	+	o	o	o	+	+	+
21	(+)	+	(+)	(+)	o	o	(+)	(+)	(+)

Tab. 25:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern

M. semimembranosus in der SDH - Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr.- Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär- zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	(+)	+	+	(+)	+	(+)	o	o	o
6	o	+	+!	o	o	+	(+)	(+)	o
7	+	+	+	+	(+)	+	(+)	o	o
8	(+)	(+)	+!	(+)	+	+	o	o	o
9	(+)	+	+	+	+	(+)	(+)	o	o
11	o	(+)	+	+	(+)	+	+	+	o
12	(+)	o	+!	(+)	+	+	+	(+)	o
13	(+)	o	+	+	+	(+)	o	o	o
14	(+)	(+)	+	o	(+)	+	(+)	+	o
15	o	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+	(+)	o
16	o	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)	o
18	(+)	+	+	o	+	+	+	o	o
19	o	+	+	o	o	+	o	(+)	(+)
20	o	(+)	+	+	+	+	o	+	o
21	o	+	o	o	+	+	o	+	(+)

tiefe Muskelproben

5	+	+	+	o	+	+	o	+	o
6	(+)	(+)	+!	(+)	+	(+)	o	o	o
7	o	o	+!	o	+	+	(+)	o	o
8	(+)	o	+	+	+	o	(+)	(+)	o
9	(+)	o	+!	o	(+)	(+)	o	o	o
11	o	+!	+	o	o	+	+!	o	o
12	o	+	+	(+)	+	+!	o	o	o
13	o	+	+	o	+	+	(+)	o	o
14	o	(+)	+!	o	+	+	o	o	o
15	(+)	(+)	+	+	+	+	o	o	o
16	+	+	+	+	+	+	+	(+)	o
18	o	+	o	+	(+)	+	o	+	o
19	o	+	+	(+)	+	+	(+)	(+)	o
20	o	(+)	+	+	+	(+)	(+)	o	o
21	o	+	+	(+)	(+)	+	+!	(+)	o

Tab. 26:

Enzymhistochemische Faserstruktur der denervierten Muskelfasern
M. semimembranosus in der ATPase - Reaktion

oberflächliche Muskelproben

Pr.- Nr.	normale Faserstruktur	Fasern mit Defekten in der Anfärbung							
		Färbeintensität			fokale Kondensation d. Reaktionsproduktes		fokaler Aktivitäts- verlust		Vakuolen
		intensiv	mittel	schwach	subsarko- lemmal	irregulär- zentral	subsarko- lemmal	irregulär- fleckig	
5	o	+	o	o	o	o	+	+	+
6	+	+	+	(+)	o	o	(+)	(+)	(+)
7	+	+	o	+	o	o	+	o	o
8	+	(+)	+	(+)	o	o	(+)	o	o
9	+	+	o	+	o	o	(+)	o	o
11	o	(+)	+	o	o	o	+	+	+
12	(+)	o	+	(+)	o	o	(+)	(+)	(+)
13	(+)	+	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)
14	(+)	(+)	+	o	o	o	(+)	(+)	(+)
15	(+)	o	+	(+)	o	o	+	+	+
16	(+)	o	+	o	o	o	+	+	+
18	o	o	+	o	o	o	+	+	+
19	o	o	+	(+)	o	o	+	+	(+)
20	o	(+)	+	o	o	o	+	+	+
21	o	+	(+)	o	o	o	+	+	(+)

tiefe Muskelproben

5	(+)	+	o	o	o	o	+	(+)	o
6	+	(+)	+	+	o	o	(+)	o	o
7	(+)	(+)	(+)	+	o	o	+	o	o
8	+	+	+	(+)	o	o	(+)	o	o
9	+	+	o	+	o	o	(+)	(+)	(+)
11	o	(+)	+	o	o	o	+	+	+
12	(+)	(+)	+	o	o	o	+	(+)	(+)
13	(+)	o	+	o	o	o	+	(+)	(+)
14	o	(+)	+	+	o	o	+	+	+
15	(+)	(+)	+	(+)	o	o	+	+	(+)
16	(+)	o	+	+	o	o	+	+	+
18	(+)	(+)	+	(+)	o	o	+	(+)	(+)
19	o	(+)	+	+	o	o	+	+	+
20	(+)	+	+	o	o	o	+	+	(+)
21	o	+	(+)	o	o	o	+	+	+

4.4. Histologische Untersuchungen

4.4.1. Histologische und pathologisch-histologische Befunde der innervierten Kontrollmuskeln

Muskelproben des M. biceps femoris, des M. semitendinosus und des M. semimembranosus wurden lichtmikroskopisch an Längs- und Querschnitten untersucht. Dabei wurden oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte getrennt beurteilt.

4.4.1.1. Normalstruktur

Alle Muskelproben der innervierten Muskeln weisen in überwiegender Anzahl Muskelfasern mit deutlicher Längs- und Querstreifung auf, in denen in subsarkolemmaler Position längsovale und spindelige Muskelzellkerne auftreten. Die Muskelzellkerne treten zum Teil einzeln in lockerer Verteilung unter dem Sarkolemm auf. Dabei sind die Zellkerne axial ausgerichtet und liegen eng angeschmiegt parallel an den dicht gebündelten Myofibrillen, an den Muskelquerschnitten treten Faszikel mit variierendem Gehalt an polygonalen Muskelfasern auf. Innerhalb der Faszikel sind in allen Muskelproben Kaliberdifferenzen zwischen den Einzelfasern erkennbar; dabei liegen peripher meist größere, zentral dagegen häufiger kleinere Faserkaliber. Die Muskelfaser selbst weist im Querschnitt eine dichte, gut erkennbare COHNHEIM'sche Felderung auf. Subsarkolemmal werden in den Querschnitten der Proben pro Faser zwischen zwei und sechs Kernen gefunden, wobei meistens jedoch nur zwei bis drei Muskelzellkerne auftreten. Im Perimysium zwischen den Faserbündeln treten regelmäßig Blutgefäße, feine bindegewebige Strukturen und kleinere Ansammlungen von Fettzellen auf.

Die Muskelproben, die von Tieren verschiedener Altersstufen stammen, unterscheiden sich in diesem prinzipiellen Aufbau nicht. Jedoch nehmen mit zunehmendem Alter die Faserbündel an Fläche zu, bedingt durch die Kaliberzunahme der Einzelfasern.

4.4.1.2. Degenerative Faserveränderungen

Hinsichtlich der pathologischen Veränderungen an Muskelfasern der histologisch untersuchten Längs- und Querschnitte des M. biceps femoris, des M. semitendinosus und des M. semimembranosus finden sich keine Hinweise auf eine besondere Häufigkeit bestimmter Veränderungen in einer der vier untersuchten Altersgruppen (52, 76 - 79, 96 - 99 und 136 - 138 Tage). Vielmehr treten in allen untersuchten Muskelproben regelmäßig pathologische Faserveränderungen lichtmikroskopisch in Erscheinung. Von den pathologischen Faserschäden sind akute Zellschäden und hier insbesondere hydropisch geschwollene Fasern und intrazytoplasmatische fokale Nekrosen auffällig.

Die Muskelproben der Tiere der Altersgruppe 0 (52 Tage) weisen sowohl in den oberflächlichen als auch in ihren tiefen Anteilen in einzelnen Fasern der Muskelfaszikel Zeichen einer hydropischen Schwellung auf. Die betroffenen Faserabschnitte zeigen sich in den Längsschnitten z.T. kolbig verdickt und häufig von homogenem, deutlich eosinophilem Material ausgefüllt, in dem Längs- und Querstreifungen nur teilweise, abgeschwächt oder gar nicht erkennbar sind. In der Toulidinblaufärbung stellen sich diese Abschnitte hyperreaktiv, deutlich dunkelblau dar und sind gut von den anderen, zartblau gefärbten, normalen Muskelfasern zu unterscheiden. Auch in den Querschnitten werden diese Fasern vereinzelt in den Faszikeln wiedergefunden, in denen sie überwiegend peripher lokalisiert sind, abgerundet erscheinen und meistens von einem endomysialen Ödem umgeben sind.

In einigen Muskelfasern der Muskelproben des M. biceps femoris und des M. semimembranosus sind zusätzlich intrazelluläre fokale Nekrosen auffällig; in diesen Abschnitten fehlen, in den Längsschnitten erkennbar, sowohl Längs- als auch Querstreifungen. Das in diesen Abschnitten auftretende, amorphe und intensiv eosinophil (HE-Färbung) angefärbte Material weist teilweise irreguläre Spalträume, kleinere Vakuolen und einen scholli-

gen Zerfall auf. An diese Faserabschnitte anschließend finden sich häufig auch leere Sarkolemmschläuche mit vereinzelt pyknotischen Zellkernen. Diese Veränderungen fallen stärker im M. biceps femoris, etwas geringer im M. semimembranosus und kaum bzw. gar nicht im M. semitendinosus auf.

Ältere Faserschäden mit Myophagie finden sich nur sehr vereinzelt in den untersuchten Muskelproben dieser Altersgruppe. Abgesehen von fokalen endomysialen Ödemen erweist sich auch das Faserinterstitium als weitgehend unauffällig; lediglich in den oberflächlichen Muskelproben des M. biceps femoris und in einer Probe des M. semitendinosus finden sich vereinzelt kleine, perivaskuläre mononukleäre Infiltrate.

Auch in den Muskelproben der Tiere im Alter von 76 - 79 Tagen treten als pathologische Veränderungen in der Faserstruktur in überwiegendem Maße hydropisch geschwollene Fasern auf. Im oberflächlichen M. biceps femoris finden sich in einer Muskelprobe hydropisch geschwollene und hyaline Fasern in stärkerem Ausmaß, wobei einzelne Faserbündel besonders, andere kaum oder gar nicht betroffen sind. Darüber hinaus treten Einzelfasernekrosen auf. Die Muskelzellkerne in den hydropisch geschwollenen Muskelfasern liegen dicht gedrängt in der Peripherie, erscheinen schmal und spindelig und z.T. pyknotisch. Im Bereich der intrazytoplasmatischen fokalen Nekrosen sind meist keine Muskelzellkerne nachweisbar. Das Endomysium im Bereich degenerativ veränderter Fasern ist häufig locker mit Phagozyten infiltriert, und vereinzelt findet sich das Bild der Remotion in nekrotischen Faserarealen. Diese Stadien der Fasernekrosen sind auch in zwei Muskelproben des M. semitendinosus in den oberflächlichen Anteilen ausgebildet.

In allen Muskelproben des oberflächlichen M. semimembranosus lassen sich neben hydropisch geschwollenen Faserabschnitten auch segmentale Fasernekrosen nachweisen. In einem Fall sind interstitielle Reaktionen und beginnende Myophagie nachzuweisen.

Auch die tiefen Muskelabschnitte dieser drei Muskeln zeigen analoge pathologische Faseränderungen. Jedoch treten segmentale Fasernekrosen seltener auf. Lediglich in einer Muskelprobe des tiefen M. semitendinosus kann fokal eine Gruppennekrose von Muskelfasern in den Längs- und Querschnitten erkannt werden. Dort liegen viele hyaline Muskelfasern zusammen, die unterschiedliche Stadien der intrazytoplasmatischen fokalen Nekrose zeigen. Das Endomysium ist ödematös aufgelockert und zum Teil heftig mit leukozytären Infiltraten durchsetzt. Einige Fasern zeigen Zeichen der Myophagie, und partiell ist das Perimysium fibrotisch verdickt.

Aus den Längs- und Querschnitten der Muskelproben der Tiere im Alter von 96 - 99 Tagen werden histologisch auch hier als wesentliche pathologische Strukturveränderung kolbig verdickte, geschwollene Muskelfasern vereinzelt, aber in den meisten Muskelfaserbündeln vorhanden, beobachtet. Darin unterscheiden sich oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte des M. biceps femoris, M. semitendinosus und des M. semimembranosus nicht. Jedoch treten oberflächlich in höherem Ausmaß intrazytoplasmatische fokale Nekrosen in den Muskelfasern (in über 50% der untersuchten Muskelproben) auf als in den tiefen Muskelproben (unter 40%). Dabei ist der oberflächliche M. semimembranosus deutlicher (5/6 der Proben) als der oberflächliche M. biceps femoris (4/6 der Proben) und der oberflächliche M. semitendinosus (2/6 der Proben) betroffen. In etwa 60% der oberflächlichen Muskelabschnitte finden sich vereinzelt kleine, perivaskuläre und interstitielle mononukleäre Infiltrate, ohne besonders in einem der drei Muskeln hervorzutreten. Fasernekrosen mit Myophagie sind in den Paraffinschnitten in einem Fall beim M. biceps femoris und in zwei Fällen beim M. semimembranosus zu finden. In den tiefen Muskelproben sind nur in knapp 40% der untersuchten Muskelproben derartige perivaskuläre und interstitielle Infiltrate erkennbar, auch hier ohne besondere Bevorzugung eines Muskels.

In der letzten gewählten Altersgruppe mit Tieren im Alter von 136 - 138 Tagen zeigen die innervierten Muskeln analoge histologische Befunde wie die bereits beschriebenen drei anderen Altersgruppen. Alle Muskelproben der oberflächlichen und tiefen Muskelabschnitte des M. biceps femoris, M. semitendinosus und des M. semimembranosus zeigen Muskelfasern mit hydropischer Schwellung einzelner Segmente. Meist treten diese Fasern nur vereinzelt und in peripherer Lokalisation in den Primärbündeln auf. Alle Proben des oberflächlichen M. biceps femoris und des M. semimembranosus weisen zusätzlich einzelne Fasern mit segmentalen Fasernekrosen auf, 50% der Proben des oberflächlichen M. semitendinosus. In Muskelproben aller drei Muskeln werden vereinzelt nekrotische Muskelfasern in Quer- und Längsschnitten gefunden, in denen Zeichen der Remotion auftreten; wie auch in den anderen drei Altersgruppen stellen sich perivaskulär in Muskelproben aller drei Muskeln mononukleäre Infiltrate im Perimysium dar.

Als zusätzliche pathologische Veränderung der Faserstruktur sind lichtmikroskopisch in einem Fall des oberflächlichen M. semitendinosus Ringbinden in einer Muskelfaser im Querschnitt nachweisbar. In dieser Ringfaser liegen fehlorientierte Bündel von Einzelfibrillen in der Peripherie ringförmig um zentral normal orientierte Myofibrillen.

Werden die histologischen Befunde für die innervierten Muskeln zusammengefaßt, so werden in überwiegendem Maße in allen Altersgruppen Fasern mit Normalstruktur gefunden. Jedoch treten unabhängig vom Alter in allen Muskelproben degenerative Faseränderungen auf, die sowohl oberflächliche als auch tiefe Muskelabschnitte gleichermaßen vereinzelt oder häufiger betreffen. Lediglich in bezug auf intrazelluläre fokale Nekrosen und Einzelfasernekrosen scheinen die oberflächlichen Muskelabschnitte der untersuchten drei Muskeln stärker und regelmäßiger betroffen.

In den Längs- und Querschnitten erscheint das Endomysium in allen Muskelproben schmal und unauffällig (Ausnahme: fokales endomysiales Ödem um hydropisch geschwollene Fasern; kleinere Infiltrate von Phagozyten in Fällen der Myophagie). Das Perimysium zeigt nur dezente, feine bindegewebige Strukturen, neben lockeren, geringen Fettzellansammlungen im Bereich der Blutgefäße.

4.4.2. Pathologisch-histologische Befunde der denervierten Muskeln

Zur pathologisch-histologischen Untersuchung kamen oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte des M. biceps femoris, des M. semitendinosus und des M. semimembranosus der drei verschiedenen Altersgruppen (Dauer der Denervation: 20 - 22 Tage, 41 - 43 Tage und 82 - 84 Tage). Die in jedem Muskel und in jeder Altersgruppe beobachteten Veränderungen werden zunächst allgemein und zusammenfassend beschrieben. Das Ausmaß dieser Veränderungen wird für jede Altersgruppe und jeden Muskel getrennt semiquantitativ erfaßt (siehe Tabellen 27 bis 29). Zusätzlich wird überprüft, in welchem Maß bestimmte Veränderungen ausgeprägter in oberflächlichen (stark dominierender weißer Faseranteil) oder tiefen (hoher roter Faseranteil) Muskelabschnitten auftreten.

4.4.2.1. Atrophie der denervierten Muskelfasern

Aus dem Vergleich der Muskelproben der denervierten und innervierten Muskeln ergeben sich in allen Altersgruppen deutlich kleinere Faserkaliber in allen Muskelfaszikeln der denervierten Muskeln als in den vergleichbaren Kontrollmuskeln. Die für die Kontrollmuskeln bereits beschriebenen Kaliberdifferenzen innerhalb eines Muskelfaserbündels finden sich auch in den denervierten Muskelproben; allerdings ergibt sich für die Faszikel denervierter Muskeln ein weniger einheitliches Bild:

- 1) sowohl extrem ausgeprägte Kalibervariationen, die zu dem Bild einer heterogenen Atrophie führen, als auch
- 2) nur gering ausgeprägte Kaliberschwan-
kungen, die dem Bild einer uniformen Atrophie entsprechen, treten auf.

Dabei scheinen innerhalb einer Muskelprobe Faszikel mit uniformer neben solchen mit heterogener Fasergrößenverteilung vorzukommen. Daneben sind Muskelproben auffällig, die fast ausschließlich eine heterogene Fasergrößenverteilung in ihren Muskelfaserbündeln aufweisen, und solche, in denen uniforme Fasergrößenverteilungen bei weitem dominieren. Ein bestimmtes Verteilungsmuster, das für Muskelproben eines bestimmten Muskels charakteristisch wäre, tritt nicht auf: so zeigen sowohl die Muskelproben des M. biceps femoris, des M. semitendinosus und des M. semimembranosus heterogene als auch uniforme Fasergrößenverteilungen in ihren Faszikeln. Oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte verhalten sich hierbei gleichsinnig.

Aus dem Vergleich der Altersgruppen untereinander können Unterschiede in der Ausprägung einer heterogenen Fasergrößenverteilung erkannt werden. Während nach 20 - 22 Tagen der Denervation die Fasergrößen im Vergleich zu den Kontrollen nur geringgradig stärker variieren, sind die Fasergrößenunterschiede innerhalb eines Faszikels nach 41 - 43 Tagen deutlich stärker ausgeprägt und weisen nach 82 - 84 Tagen zum Teil extreme Unterschiede auf. Hier besteht in einigen Faszikeln der Eindruck, daß sich von der Fasergröße her zwei verschiedene Faserpopulationen entwickeln: sehr große Fasern auf der einen, sehr kleine Fasern auf der anderen Seite; Zwischengrößen sind nur in geringem Maß auffällig. Dies führt zu dem Bild einer zunehmend bimodalen Verteilung der Faserkaliber in den Muskelfaserbündeln mit wachsender Dauer der Denervation.

Die vor allem in der letzten Altersgruppe auftretenden, sehr kleinen, atrophischen Fasern verlieren die meist polygonale Form normaler, innervierter Muskelfasern und stellen sich ver-

mehrt abgerundet oder abgeflacht in den histologischen Querschnittsbildern dar. In den Muskelfaszikeln mit heterogener Faseratrophie liegen die runden, kleinen Fasern in kleinen Gruppen beieinander und zwischen den sehr großen Fasern des Faszikels. Dadurch entwickelt sich das Muster einer felderförmig gruppierten Faseratrophie in den Muskelfaszikeln. Die abgeflachten Fasern liegen weniger in Gruppen als vielmehr in kleinen Reihen um Riesenfasern, denen sie sich z.T. eng anschmiegen.

Die vor allem in der letzten Altersgruppe häufig beobachteten Riesenfasern besitzen in den Faszikeln in der Regel eine periphere Lokalisation, liegen aber auch von Fall zu Fall mehr zum Zentrum gerichtet. Ihre Form ist häufig längsoval bis rund, und die meisten von ihnen färben sich intensiv eosinophil (HE-Färbung) bzw. deutlich dunkelblau (Toluidinblaufärbung) an. Auch aus der Masson-Goldner-Färbung (Auftreten orangefarbener Reaktionsprodukte) geht hervor, daß offensichtlich in vielen Riesenfasern degenerative Strukturveränderungen eingetreten sind, wie sie auch in den Kontrollen bei hydropischer Schwellung und beginnender, intrazellulärer fokaler Nekrose zu beobachten sind. In den Querschnitten stellt sich in diesen Fällen die COHNHEIM'sche Felderung abgeschwächt bzw. gar nicht mehr dar (hyaline Fasern).

4.4.2.2. Alterationen der Myofibrillenstruktur denervierter Muskelfasern

Die Durchsicht der histologischen Schnitte zeigt in den Längs- und Querschnitten der denervierten Muskeln einen großen Anteil von Muskelfasern, die in Struktur und färberischem Verhalten sich zu Normalfasern nicht unterschiedlich darstellen. In diesen Muskelfasern sind sowohl Längs- als auch Querstreifungen lichtmikroskopisch gut zu erkennen, der Zelleib färbt sich regelmäßig eosinophil (HE-Färbung) bzw. hellblau (Toluidinblaufärbung) oder hellgrün (Masson-Goldner-Färbung) an.

Denervierte Muskelfasern mit Normalstruktur sind vor allem in der Altersgruppe 1 (20 - 22 Tage nach Denervation) in oberflächlichen und tiefen Abschnitten aller drei untersuchten Muskeln auffällig; dagegen finden sich lichtmikroskopisch normal strukturierte denervierte Muskelfasern nur noch vereinzelt in den Muskelfaszikeln der Muskelproben der Altersgruppen 2 und 3 (41 - 43 Tage und 82 - 84 Tage nach der Denervation).

Bereits in der Altersgruppe 1 und besonders deutlich in den Altersgruppen 2 und 3 treten in allen Faszikeln der untersuchten Muskelproben denervierte Muskelfasern auf, die fokal oder über ihre ganze Länge deutlich aufgehellte sind. Ihr Sarkoplasma färbt sich in allen drei Färbungen schwächer an, und die Querstreifungen sind fokal in diesen Fasern schwächer und unregelmäßiger ausgeprägt. Aus den Längsschnitten wird weiterhin eine deutlich erkennbare Längsstreifung ersichtlich, die sich jedoch an vielen Lokalisationen feinfaseriger, aber noch in guter axialer Organisation darstellt.

An den Querschnitten wird in diesen Muskelfasern meist noch eine gut erhaltene COHNHEIM'sche Felderung erkannt. Doch scheinen die KÖLLIKER'schen Säulen in einigen Fasern weniger dicht nebeneinander zu liegen als in anderen und in den Kontrollmuskeln. Die Verbreiterung des sarkoplasmatischen Raumes um die KÖLLIKER'schen Säulen herum kann die ganze Muskelzelle oder nur ein Areal der Faser betreffen. Diese Auflockerung der COHNHEIM'schen Felderung kann als Folge einer Alteration des myofibrillären Apparates angesehen werden, wobei durch Abbruch von Myofilamenten die Myofibrillen (= KÖLLIKER'sche Säulen) an Durchmesser abnehmen und so zunächst der sarkoplasmatische Raum um diese Strukturen an Volumen zunimmt. Dieser Prozeß könnte auch die partiell in den denervierten Muskelfasern beobachtete Abschwächung der Querstreifung erklären.

Die Auflockerung der COHNHEIM'schen Felderung ist als Zeichen einer einfachen Atrophie des kontraktile Apparates anzusehen, die sich durch den Verlust ganzer Myofibrillen zu einer nume-

rischen Atrophie ausweitet: derartige denervierte Muskelfasern werden in den Altersgruppen 2 und 3 in besonderer Deutlichkeit vorgefunden; es sind Muskelfasern, die nur noch ein kleines, unregelmäßig konfiguriertes Myofibrillenfeld in der Muskelzelle aufweisen. Der verbleibende Rest der Muskelzelle kann zwei verschiedene strukturelle Befunde aufweisen.

Zum einen kann dieser Raum durch homogenes, amorphes, deutlich eosinophiles (HE-Färbung) bzw. dunkelblaues (Toluidinblau-Färbung) Material ausgefüllt sein.

Zum anderen können sich optisch leere, kleinere oder große Vakuolen um das Myofibrillenfeld befinden und den Rest der Muskelzelle ausfüllen.

Im Ausmaß variieren diese Veränderungen von Faser zu Faser; doch finden sie sich weniger disseminiert in allen Muskelfaserbündeln einer Muskelprobe als vielmehr faszikulär konzentriert. Meist sind größere Gruppen benachbarter Fasern eines Faszikels oder sogar der ganze Muskelfaszikel betroffen.

Diese denervierten Muskelfasern zeigen somit neben einer numerischen Atrophie ihrer Myofibrillen (Ausbildung unterschiedlich konfiguierter Myofibrillenfelder) Anzeichen degenerativer Myofibrillenveränderungen (hyaline Zellareale) und vakuoläre Zellareale.

Neben kleineren hyalinen Zellarealen finden sich in einigen Muskelfaserbündeln auch denervierte Fasern mit einer Hyalinisierung, die den ganzen bzw. überwiegenden Teil des Zelleibes betrifft (hyaline Fasern). Sie liegen häufig zunächst perifaszikulär in Reihen oder kleinen Gruppen im Muskelfaszikel und sind zusätzlich zu den oben beschriebenen, fokalen degenerativen Faseränderungen in den histologischen Querschnitten auffällig. Sie finden sich disseminiert in allen Faserbündeln einer Muskelprobe, zeigen aber meist eine gewisse faszikuläre Konzentration zusätzlich.

Degenerative Myofibrillenveränderungen sind histologische Befunde, die deutlich nach 41 - 43 und 82 - 84 Tagen Versuchsdauer (Altersgruppen 2 und 3) zu beobachten sind. Dabei unterscheiden sich die 3 untersuchten Muskeln mit ihren oberflächlichen und tiefen Abschnitten im prinzipiellen Reaktionsmuster nicht. Graduelle Unterschiede in der Ausprägung der Veränderungen (siehe Tab. 27) finden sich sowohl im Vergleich der Muskelproben eines Muskels einer Altersgruppe untereinander, als auch zwischen der Altersgruppe 1 (20 - 22 Tage nach der Denervation) und den Altersgruppen 2 und 3. Hinweise, daß in der letzten Altersgruppe die oben beschriebenen Veränderungen in stärkerem Maße auffällig werden als in der Altersgruppe 2, lassen sich nicht erkennen. Deutlicher erscheinen hingegen die Unterschiede zwischen den Tieren einer Altersgruppe ausgeprägt; häufig haben die meisten Muskelproben eines Tieres vergleichbar starke oder geringe Veränderungen aufzuweisen. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß in den denervierten Muskeln neben einer Atrophie auch degenerative Myofibrillenveränderungen auftreten, die vor allem zwischen den untersuchten Tieren unterschiedlich ausgeprägt sind.

Aus den Längsschnitten der denervierten Muskeln wird ersichtlich, daß die Reduktion der Myofibrillen die Einzelfaser nicht gleichmäßig in ihrer ganzen Länge, sondern einige Fasersegmente stärker (Aufhellung, feinerfasrige Myofibrillenlagerung) betrifft. In anderen Fasersegmenten sind kaum Strukturveränderungen erkennbar. Der unregelmäßige Verlust von Myofibrillen dürfte mit ursächlich für unterschiedliche Kaliberausdehnungen innerhalb einer denervierten Muskelfaser sein, die sich in den Längsschnitten darstellen.

Zusätzlich zu diesen Veränderungen werden in den denervierten Muskelfasern aller Altersgruppen hyaline, transversal zur Faserachse ausgerichtete, unregelmäßig geformte und mehrere Sarkomere einschließende Streifen beobachtet. Diese hyalinen Streifen färben sich in der HE-Färbung kräftig eosinophil, in der Toluidinblau-Färbung intensiv dunkelblau und in der Mas-

son-Goldner-Färbung in einem orangen Farbton an. Sie treten innerhalb einer Muskelfaser gehäuft hintereinander auf und werden von besonders schwach angefärbten, feinfasrigen, parallel zur Faserachse verlaufenden, myofibrillären Strukturen verbunden. Meist wird jedoch nicht die gesamte Muskelfaser, sondern es werden nur Fasersegmente von hyalinen Streifen durchzogen; Muskelfasern mit diesen Veränderungen treten disseminiert in allen Muskelfaserbündeln auf, aber auch faszikulär konzentriert. Dort liegen große Gruppen denervierter Muskelfasern mit hyalinen Streifen nebeneinander.

Die hyalinen Streifen sind als herdförmige Überkontraktionen der Myofibrillen aufzufassen, die zu einer übermäßigen Streckung der Sarkomere zwischen den segmentalen Kontraktionsbändern führen. Sie treten zum einen als Stadium der intrazellulären fokalen Nekrose in Erscheinung, wie dies in vielen denervierten Muskelfasern der hier untersuchten Proben der Fall sein dürfte. Dafür spricht das segmentale Auftreten in vielen Fasern, die disseminierte Verteilung über die ganze Probe, das Auftreten von einzelnen Phagozyten in einigen dieser Fasern und ihr Fehlen in allen Kontrollmuskeln.

Zum anderen ist nicht auszuschließen, daß es sich bei vielen, insbesondere am Rand einer Probe gruppenförmig zu beobachtenden Fasern mit transversalen Bändern über weite Faserabschnitte um eine extreme Kontraktion während der Fixation handelt (sog. NAGEOTTE'sche Kontraktionsstreifen), die nicht als intravitale Veränderung zu werten ist. NAGEOTTE'sche Kontraktionsstreifen sind als Artefakte aufzufassen, ihr Vorkommen ist allerdings Zeichen einer besonderen Irritabilität des Muskels. Dafür spricht in dem hier untersuchten Material, daß in allen Altersgruppen zwar in denervierten Muskeln derartige Kontraktionsbänder besonders auffällig werden können, sie jedoch nicht in normalen Kontrollmuskeln aufzufinden sind.

Akute Zellschäden, die für die innervierten Muskeln beschrieben wurden, finden sich auch in den denervierten Muskelfa-

sern. Größere Fasern eines Faszikels bzw. Riesenfasern zeigen häufig das Bild einer hydropischen Schwellung. Daneben finden sich auch in Muskelproben aller Altersgruppen fortgeschrittene Stadien der intrazellulären fokalen Nekrose, die ein häufiger und regelmäßiger Befund in den meisten Muskelfaserbündeln der untersuchten Muskelproben ist. Sie scheint in den Altersgruppen 2 und 3 etwas stärker ausgeprägt als in der Altersgruppe 1 vorzukommen. Unterschiede zwischen oberflächlichen und tiefen Muskelproben sind lediglich in der Altersgruppe 1 auffällig, in der oberflächliche Muskelproben diese Veränderung häufiger aufweisen.

Ältere Faserschäden treten regelmäßig, allerdings nur vereinzelt in den meisten Muskelproben auf. Dies trifft vor allem auf die Altersgruppe 1 zu, wohingegen die Altersgruppen 2 und 3 Zeichen älterer Faserschäden mit Myophagie in höherem Maße aufweisen. Zusätzlich werden in der letzten Altersgruppe in den meisten Muskelproben aller drei untersuchten Muskeln in starkem Maße Hinweise für Faserspaltungen und ovoide Gebilde mit homogen-eosinophiler (HE-Färbung) Beschaffenheit (mit teilweise subsarkolemmal dargestellten, pyknotischen Zellkernen) gefunden, die auf Faserfragmentationen neurogen-atrophierter Muskelfasern hindeuten. Ob es sich tatsächlich in den meisten Fällen um echte Faserfragmente handelt oder möglicherweise nur Tangentialschnitte ausgeprägt atrophischer Muskelfasern dargestellt werden, die eine Fragmentation vortäuschen, kann vielfach (insbesondere bei Fehlen pyknotischer Zellkerne) nicht sicher entschieden werden.

Eine semiquantitative Abschätzung der wesentlichsten Alterationen der Faserstruktur ergibt sich aus den Tab. 27 und 28. Darin sind die lichtmikroskopisch untersuchten Muskelproben der oberflächlichen und tiefen Muskelabschnitte des M. biceps femoris, des M. semitendinosus und des M. semimembranosus erfasst.

Die Bewertung der regressiven Faserveränderungen wird wie folgt vorgenommen:

- o = nicht vorhanden
- (+) = in einzelnen Fasern der Muskelprobe
- + = in einzelnen Fasern der meisten Muskelfaszikel
- ++ = in kleineren Fasergruppen vieler Muskelfaszikel
- ++! = in größeren Fasergruppen bzw. in allen Fasern vieler Muskelfaszikel auffällig.

Zusammenfassend können folgende Alterationen der Faserstruktur im denervierten Muskel beobachtet werden:

- einfache Atrophie des kontraktiven Apparates (Auflockerung der COHNHEIM'schen Felderung);
- numerische Atrophie des kontraktiven Apparates (myofibrilläre Reduktion mit Ausbildung unregelmäßig konfigurierter Myofibrillenfelder);
- vakuoläre Degeneration in einzelnen Zellarealen der Muskelfaser;
- hyaline Degeneration in einzelnen Zellarealen der Muskelfaser;
- hyaline Fasern;
- transversale Kontraktionsbänder intravitaler Genese;
- transversale Kontraktionsbänder artefizieller Genese (NAGEOTTE'sche Kontraktionsstreifen);
- Faserspaltung
- Faserfragmentation;

Faserveränderungen, die in gleicher Qualität auch in den Kontrollmuskeln vorgefunden werden:

- akute Zellschäden (hydropische Schwellung, intrazelluläre fokale Nekrose);
- ältere Zellschäden mit Myophagie.

Tab. 27:

Pathologisch - histologische Befunde;

Alterationen der Faserstruktur denervierter Muskelfasern.

Pr.Nr.	A 1 (20-22 Tage nach Denervation)					A 2 (41-43 Tage nach Denervation)							A 3 (82-84 Tage nach Denervation)			
	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16		18	19	20	21
M. st. oberfl.	+	+	+	+	+	++	+	+	++	+	++		+	+	+	++
tief	+	+	++	+	+	++	++	+	++	+	++		+	+	+	+
M. bf. oberfl.	+	(+)	++	+	+	++	+	++	+	+	++		+	+	+	++
tief	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	++		+	+	++	++
M. sm. oberfl.	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	++		+	+	+	+
tief	+	+	(+)	+	+	++	+	+	+	++	++		+	+	+	+

Auflockerung der Cohnheim'schen Färbung (einfache Atrophie d. kontr. App.)

M. st. oberfl.	+	+	+	+	++	++	(+)	(+)	+	++	++		(+)	(+)	(+)	+
tief	(+)	(+)	+	+	+	++!	+	+	+	+	++		(+)	(+)	++	++
M. bf. oberfl.	+	(+)	(+)	+	+	++!	(+)	++	++	(+)	++		(+)	(+)	(+)	++
tief	+	+	(+)	+	+	+	(+)	+	(+)	(+)	+		+	(+)	++	++
M. sm. oberfl.	+	+	+	++	+	++	(+)	(+)	(+)	++	+		(+)	(+)	+	++
tief	(+)	+	(+)	++	(+)	+	(+)	+	+	++	++		(+)	+	+	+

fokale, degenerative Myofibrillenveränderungen und vakuoläre Zellareale

M. st. oberfl.	+	+	(+)	+	++	++	(+)	(+)	+	++	++		(+)	+	+	+
tief	++	+	+	+	+	++	(+)	+	+	+	++		(+)	+	++	+
M. bf. oberfl.	(+)	(+)	(+)	+	++	++	(+)	+	++	++	++		(+)	++	+	+
tief	+	(+)	+	+	+	++	(+)	(+)	+	+	(+)		+	++	++	++
M. sm. oberfl.	++	+	+	++	+	++!	(+)	(+)	++	++	+		(+)	+	+	+
tief	+	+	(+)	++	+	++	(+)	++	+	++	++		(+)	+	+	+

multifokale, degenerative Faseränderungen (hyaline Streifen)

M. st. oberfl.	(+)	(+)	(+)	++	+	(+)	o	(+)	+	+	++		o	+	+	(+)
tief	++	(+)	+	++	(+)	++	o	(+)	(+)	+	+		o	+	+	(+)
M. bf. oberfl.	(+)	o	o	+	(+)	+	o	+	++	+	+		o	+	+	+
tief	++	(+)	+	(+)	(+)	(+)	o	(+)	+	+	+		o	++	+	(+)
M. sm. oberfl.	+	+	+	++!	(+)	(+)	o	o	+	++	++		o	+	++	(+)
tief	+	++	(+)	++	(+)	+	+	o	+	+	+	+		o	+	++

Tab. 28:

Pathologisch - histologische Befunde;

Alterationen der Faserstruktur denervierter Muskelfasern (qualitativ gleichartig ausgeprägt wie in innervierten Muskelfasern).

Pr.Nr.	A 1 (20-22 Tage nach Denervation)					A 2 (41-43 Tage nach Denervation)						A 3 (82-84 Tage nach Denervation)				
	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	

akute Zellschäden (hydropische Schwellung, intrazelluläre fokale Nekrose)

M. st. oberfl.	+	+	+	++	+	+	(+)	(+)	+	++	+	(+)	++	+	(+)
tief	+	+	+	+	+	++	(+)	+	+	+	(+)	(+)	+	++	(+)
M. bf. oberfl.	(+)	+	+	++	(+)	+	(+)	+	++	+	+	+	+	+	(+)
tief	+	+	(+)	(+)	(+)	+	(+)	++	+	+	+	(+)	++	+	+
M. sm. oberfl.	+	(+)	+	++	(+)	+	(+)	(+)	+	++	+	o	+	+	+
tief	+	+	(+)	++	++	+	o	+	+	++	++	(+)	+	(+)	+

ältere Zellschäden (Myophagie)

M. st. oberfl.	(+)	(+)	(+)	+	o	+	(+)	+	+	+	+	(+)	+	+	(+)
tief	o	(+)	o	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+	(+)	o
M. bf. oberfl.	o	(+)	o	(+)	o	(+)	o	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)
tief	o	o	o	(+)	o	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)
M. sm. oberfl.	o	(+)	o	o	o	(+)	o	+	(+)	+	+	(+)	(+)	+	+
tief	(+)	o	o	+	(+)	(+)	o	(+)	+	+	+	(+)	+	(+)	+

4.4.2.3. Veränderungen der Form, Struktur und Lage von Muskelzellkernen denervierter Muskeln

Die Muskelzellkerne der denervierten Muskeln weisen in allen Altersgruppen strukturelle Veränderungen auf.

Neben veränderten Muskelzellkernen treten in vielen denervierten Muskelfasern stets auch elongierte, spindelige Muskelzellkerne mit dichter Kernstruktur in subsarkolemmaler Position auf.

Viele veränderte Muskelzellkerne stellen sich abgerundet dar, zeigen ein vesikuläres Nukleoplasma, und die Nukleoli treten deutlich hervor. Sie liegen zunächst subsarkolemmal, finden sich jedoch auch in vielen Abschnitten der denervierten Muskelfasern in einer zunehmend zentralen Lokalisation. In einigen dieser Muskelfasern bilden diese Kerne kleinere Kernhaufen, in denen vier und mehr Zellkerne ungeordnet zusammenliegen. Neben Kernhaufen kommt es auch zur Bildung von Kernketten, in denen fünf und mehr Kerne aneinandergereiht sind. Kernhaufen und Kernketten finden sich sowohl in eher peripheren als auch (häufiger) in zentralen Faserlokalisationen. Zum Teil scheinen sich die Kernketten auch von der Peripherie in das Zentrum der denervierten Muskelfaser vorzuschieben.

Im Vergleich mit den innervierten Kontrollmuskeln zeigt sich eine dichtere Kernlagerung in den denervierten Muskelfasern; das Kern-Plasma-Volumen verschiebt sich zugunsten der Kerne.

Ähnlich wie die Veränderungen der Myofibrillen treten die Zellkernveränderungen fokal in den denervierten Muskelfasern stärker auf, andere Faserabschnitte zeigen sich kaum betroffen. Die axiale Lage parallel zur Faserachse verlieren viele Zellkerne, wobei sie unregelmäßig bis quer zur Faserachse vorliegen können. Daneben treten auch geschrumpfte und pyknotische Zellkerne und Kernfragmente in den denervierten Fasern auf. Sie finden sich vor allem in Bereichen, in denen regressive Myofibrillenveränderungen deutlich hervortreten.

Eine weitere auffallende Veränderung ist eine hofartige Verbreiterung des perinukleären Raumes in vielen Muskelproben, vor allem in den Altersgruppen 2 und 3. Diese Kernhöfe treten gut in den Querschnittsbildern der Muskelproben in Erscheinung, sind besonders deutlich in Fasern mit degenerativen Strukturveränderungen und finden sich in einigen Muskelproben in den meisten atrophischen Muskelfasern der Faszikel.

4.4.2.4. Reaktionen des Faserinterstitiums denervierter Muskeln

Zu den interstitiellen Reaktionen in den denervierten Muskeln aller Altersgruppen gehören mesenchymale und lipomatöse Proliferationen und fokale Zellinfiltrationen in das Faserinterstitium.

In der Tabelle 29 wird das Ausmaß der Myofibrose und der interstitiellen Lipomatose semiquantitativ für alle untersuchten Muskelproben dargestellt. Dabei bedeuten die Bewertungen

- o = keine im Vergleich zu den innervierten Kontrollmuskeln auffällige Veränderung im Endo- bzw. Perimysium;
- (+) = andeutungsweise endomysial oder perimysial verstärkt vorhanden;
- + = verstärkt endo- und perimysial in den meisten Bereichen der Muskelprobe auffällig;
- ++ = stark ausgeprägt in der gesamten Muskelprobe auffällig;
- ++! = wird zu dem dominierenden Gewebetyp in der Muskelprobe.

Nach 20 - 22 Tagen der Denervation (Altersgruppe 1) lassen sich lichtmikroskopisch vor allem in den Fällen verstärkt interstitielle Reaktionen nachweisen, in denen degenerative Fasereränderungen erkennbar sind. Dort kann das Perimysium und Endomysium eine verstärkte Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten aufweisen, häufig verbunden mit den Anzeichen einer Myophagie. Zwischen den atrophischen Muskelfasern ohne

besondere lichtmikroskopische Veränderungen zeigt sich auch das Endomysium weitgehend unauffällig. Herdförmig treten kleinere mononukleäre, perivaskulär lokalisierte Infiltrationen im Perimysium auf, was jedoch meist nur dezent und nicht in jeder Muskelprobe auffällig wird.

Hinweise auf eine im Vergleich zu den innervierten Kontrollmuskeln verstärkte bindegewebige Proliferation sind in nur geringer Ausprägung in ca. 35% der oberflächlichen und tiefen Muskelproben vorhanden. Kleinere Fettzellansammlungen finden sich etwas stärker in knapp 50% der untersuchten Proben, in denen 5 - 6 kleinere Fettzellen endomysial zwischen den atrophischen Muskelfasern in einigen Bezirken der Probe auftreten können.

Insgesamt sind bindegewebige und lipomatöse Prozesse für diese Altersgruppe nur in geringem Maße bzw. nicht ausgebildet. Interstitielle Zellinfiltrationen finden sich lichtmikroskopisch vorwiegend im Bereich degenerativer Faserveränderungen und perivaskulär im Perimysium.

Vergleicht man die Anteile von Parenchym und Interstitium im histologischen Schnitt, so dominiert in allen Muskelproben bei weitem der parenchymatöse Gewebsanteil.

Insbesondere in bezug auf bindegewebige Proliferationen zeigen viele Muskelproben der nächsten Altersgruppe (2) nach 41 - 43 Tagen der Denervation ein deutlich verändertes Gewebsmuster. Besonders deutlich ausgeprägt zeigen die tiefen Muskelproben des M. semitendinosus und des M. semimembranosus im Perimysium breite bindegewebige Bänder, die in Längs- und Querschnitten die Muskelfaszikel deutlich umgrenzen und sich in der Masson-Goldner-Färbung dunkelblau anfärben. Darüber hinaus schieben sich Fibrozyten und kollagene Fasern zwischen die Fasern einzelner Faszikel vor und umweben kleinere Gruppen von atrophischen Muskelfasern völlig; dabei scheinen zunächst peripher im Faszikel liegende Fasern verstärkt, zentrale Fasern weniger betroffen zu sein. Dies deutet auf eine von der Peripherie ausgehende Fibrosierung der atrophischen Muskelfaszikel hin.

Deutliche Hinweise einer zunehmenden Myofibrose zeigen ca. 35% der untersuchten Proben, wobei die tiefen Muskelabschnitte die bindegewebigen Proliferationen deutlicher als die oberflächlichen Abschnitte erkennen lassen.

Dagegen sind Anzeichen einer verstärkten interstitiellen Lipomatose nur für gut 15% der untersuchten Proben auffällig; etwa 20% der Muskelproben zeigen sogar gar keine Fettzellakkumulationen, die sich von den auch in innervierten Kontrollmuskeln auftretenden, kleinen perimysialen Fettzellansammlungen unterscheiden.

Auch zwischen den atrophierten Muskelfasern dieser Altersgruppe finden sich fokale kleinere Ansammlungen von Myophagen und Lymphozyten, wiederum vor allem in Verbindung mit degenerativen Faserveränderungen mit Anzeichen der Remotion; perivaskulär sind in vielen Muskelproben kleinere lymphozytäre Zellinfiltrate zu erkennen, die in ihrer Ausprägung jedoch kein zur Altersgruppe 1 unterschiedliches Bild ergeben.

Für diese Altersgruppe ist die zunehmende, z.T. schon sehr deutlich ausgeprägte Myofibrose einer der wesentlichen Befunde. Dagegen ist die interstitielle Lipomatose geringer oder noch gar nicht ausgeprägt. Trotz der verstärkt beobachteten bindegewebigen Proliferationen dominiert der parenchymatöse Gewebsanteil nach wie vor deutlich in allen untersuchten Muskelproben.

Sowohl eine deutliche Myofibrose als auch eine teilweise extrem entwickelte interstitielle Lipomatose werden als charakteristische Befunde in allen Muskelproben der letzten Altersgruppe, 82 - 84 Tage nach Denervation, deutlich.

Regelmäßig treten in fast allen Muskelfaszikeln kleinere oder große Gruppen von Fettzellen auf. In einigen Muskelproben sind die Muskelfaszikel regelrecht in Fettzellen eingebettet, bzw. breite Fettzellwucherungen umlagern die Faszikel und drängen

sie z.T. weit auseinander. Die Fettzellakkumulation kann so ausgeprägt sein, daß verbleibende Muskelfasern sichelförmig an die Peripherie gedrängt werden und nur noch in Einzel- oder Doppelreihe in Erscheinung treten. In machen Fällen scheint nur noch eine kleine Gruppe atrophischer Fasern das zentrale Areal eines Muskelfaszikels auszufüllen, wobei der Rest des Faszikels von Fettzellen 'ersetzt' erscheint.

Durch diese starken lipomatösen Proliferationen wird das Faserinterstitium in 50% der oberflächlichen Proben zum dominierenden Gewebeanteil in der untersuchten Muskelprobe. Aus der Tabelle 29 geht hervor, daß die tiefen Muskelproben nicht in der gleichen Intensität von der interstitiellen Lipomatose betroffen sind. Die bereits für die Altersgruppe 2 beobachtete Myofibrose stellt sich in der letzten Altersgruppe regelmäßiger und noch verstärkt dar, wobei alle Muskelproben verstärkt bzw. stark ausgeprägt von den bindegewebigen Proliferationen betroffen sind; die kleinen Gruppen atrophischer Muskelfasern sind in der Regel vollständig von Fibrozyten und feinen Bündeln von kollagenen Fasern umgeben.

Interstitielle Zellinfiltrationen finden sich ebenfalls in den meisten Proben dieser Altersgruppe, doch treten sie nach wie vor nur fokal und meistens nur in geringer Ausprägung auf. Dabei unterscheidet sich dieser Befund nicht von denen der Altersgruppen 1 und 2.

Für die letzte Altersgruppe, 82 - 84 Tage nach Denervation, erscheint die regelmäßig und hochgradig entwickelte, interstitielle Lipomatose neben einer regelmäßig ausgebildeten Myofibrose der wesentliche Befund.

Tab. 29:

Pathologisch - histologische Befunde;

Reaktionen des interstitiellen Bindegewebes denervierter Muskeln.

Pr.Nr.	A 1 (20-22 Tage nach Denervation)					A 2 (41-43 Tage nach Denervation)						A 3 (82-84 Tage nach Denervation)				
	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	

Myofibröse

M. st. oberfl. tief	(+)	o	o	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	++	++	+	+	
M. bf. oberfl. tief	(+)	o	o	(+)	o	++	(+)	+	++	(+)	+	+	++	++	+	
M. sm. oberfl. tief	o	o	o	(+)	o	+	(+)	+	+	+	+	+	++	++	+	
	o	(+)	(+)	(+)	o	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	+	++	+	+	

interstitielle Lipomatose

M. st. oberfl. tief	o	(+)	(+)	+	o	(+)	(+)	o	(+)	(+)	o	++!	++	++!	++	
M. bf. oberfl. tief	(+)	o	o	+	(+)	(+)	(+)	o	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+	
M. sm. oberfl. tief	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	o	(+)	+	o	(+)	(+)	++	++	++!	++!	
	(+)	(+)	o	o	o	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	++	++!	
	o	o	o	(+)	(+)	+	o	+	o	+	o	++	++	++!	++!	
	(+)	o	o	o	o	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+	

4.5. Elektronenmikroskopische Untersuchungen

4.5.1. Elektronenmikroskopische Befunde der denervierten Muskeln

Für die ultrastrukturelle Befundung standen oberflächliche und tiefe Muskelabschnitte des M. semitendinosus zur Verfügung. Die Veränderungen in der Substruktur der denervierten Muskelzelle werden für die Altersgruppen gemeinsam dargestellt, sofern sie in den Muskelfasern nach jedem der drei gewählten Versuchszeiträume regelmäßig zu beobachten sind. Strukturveränderungen, die primär in einer bestimmten Altersgruppe in oberflächlichen oder tiefen Muskelabschnitten auftreten, werden gesondert angesprochen.

Alle ultrastrukturell untersuchten denervierten Muskelfasern weisen in Quer- und Längsschnitten Defekte an Zellorganellen auf.

4.5.1.1. Der myofibrilläre Apparat

Bereits lichtmikroskopisch wurden Alterationen des kontraktiven Apparates in vielen Muskelfasern aller Muskelproben an Querschnittsbildern (Auflockerung der COHNHEIM'schen Fellebung, Verlust KÖLLIKER'scher Säulen, hyaline Zellareale) und in den Längsschnitten (Aufhellung und feinfasrige Längsstreifung, irreguläre Querstreifungen) beobachtet, daneben Muskelfasern mit lichtmikroskopischer Normalstruktur.

Aus den ultrastrukturellen Aufnahmen wird erkannt, daß offensichtlich Fasern, die lichtmikroskopisch noch unauffällig erscheinen, bereits Alterationen ihres kontraktiven Apparates aufweisen (geringgradige Läsionen). Aus den Längsschnitten wird aus den Muskelfasern mit geringgradigen Läsionen ersichtlich, daß die normale Sarkomerperiodik in den Myofibrillen noch erhalten ist. Die Z-Streifen stellen sich scharf und

deutlich dar; A- und I-Bänder sind gut erkennbar und die M-Linie teilt die A-Bänder in gleiche Segmente. Die H-Bänder sind in Abhängigkeit vom Kontraktionszustand des Sarkomers gut (weitgehend relaxiert) bis gar nicht (kontrahiert) dargestellt.

Die in den meisten Fasern der innervierten Muskeln an Längsschnitten beobachtete dichte Bündelung der Myofibrillen ist in den denervierten Muskelfasern mit geringgradigen Läsionen fokal über ein oder mehrere Sarkomere hinweg aufgelockert; partiell ist Auffaserung und Aufsplitterung einzelner Sarkomere zu beobachten, wobei zunächst periphere Myofilamente sich aus dem Verband der Myofibrille lösen und in das intermyofibrilläre Sarkoplasma abbiegen. Zentrale Myofilamente erscheinen in den Längsschnitten im Sarkomer nicht betroffen und behalten ihre streng parallele Organisation bei. Auch an den Querschnitten können diese beginnenden Läsionen am myofibrillären Apparat erkannt werden. Hier wird zudem deutlicher ersichtlich, daß einzelne Myofibrillen stärker, andere geringer betroffen sind. Darüber hinaus scheinen die Myofilamente sich nicht gleichmäßig aus der Oberfläche ihrer Myofibrille zu lösen; vielmehr führt eine willkürlich erscheinende Filamentabspaltung zu einer zunehmend irregulären Oberflächenstruktur der atrophierenden Myofibrille. Die Myofilamente scheinen wie herausgebrochen (mottenfraßähnliche Bilder). Zusätzlich werden an den Querschnittsbildern auch zentrale Defekte innerhalb vieler Myofibrillen angetroffen. Hier fehlt in einem regelmäßigen, hexagonalen Muster der Filamentorganisation plötzlich eine kleine Anzahl von Myosin- und umgebenden Aktinfilamenten.

In fortschreitenden Fällen der Myofibrillenatrophie zeigen sich mit zunehmender Tendenz viele Myofibrillen über weite Bereiche deutlich betroffen, was in den Querschnitten zu der lichtmikroskopisch erkennbaren Auflockerung der COHNHEIM'schen Felderung der denervierten Muskelfasern führt. Die Sarkomere besitzen in den Längsschnitten einen zunehmend schütterten Filamentbesatz; die normalerweise nach außen gewölbten Myofila-

mentbündel der Sarkomere weisen infolge des Filamentabbruchs in steigendem Maß eine sanduhrförmige Struktur auf, d.h. die peripheren Filamente dieser Sarkomere wölben sich nach innen. Die meisten zentral gelegenen Myofilamente zeigen nach wie vor eine streng parallele Organisation. Folge dieser fortschreitenden Myofibrillenatrophie ist ein an Querschnitten erkennbarer Verlust der charakteristischen Fibrillenstruktur innerhalb der Muskelfaser. Viele der Myofibrillen scheinen in kleinere Gruppen von Myofilamenten fragmentiert, das Sarkoplasma Volumen erscheint (relativ) vermehrt und andere Zellorganellen (Mitochondrien, Komponenten des S-T-Systems, Glykogengranula) treten deutlicher hervor.

Der Myofilamentzerfall führt, in den Längsschnitten erkennbar, letztlich auch zu dem Verlust ganzer Sarkomere, wovon eine Myofibrille zunächst nur fokal betroffen ist. Das Auftreten von Muskelfasern, in denen nur noch zentral wenige Myofibrillen aufzufinden sind, ist ein Indiz für den Verlust von Myofibrillen in ihrer ganzen Länge. Der Sarkomer- und Myofibrillenverlust findet sein lichtmikroskopisches Äquivalent in den Fasern, in denen nur noch fokal eine COHNHEIM'sche Felderung nachweisbar bleibt.

Neben der Myofibrillenatrophie, die in dem Untergang ganzer Myofibrillen endet, treten in vielen denervierten Muskelfasern zusätzliche Veränderungen am myofibrillären Apparat auf. Diese drücken sich in Unregelmäßigkeiten in der Sarkomerperiodik und Veränderungen im Bandenmuster der Sarkomere aus, die auf Störungen im Kontraktionsmechanismus der betroffenen Fasern hindeuten. Unregelmäßigkeiten in der Sarkomerperiodik sind gut in den Längsschnitten nachweisbar, in denen transversal orientierte, mittelgradig bis stark osmiophile Bänder die denervierte Faser durchqueren. Dabei muß nicht die Faser in ihrer ganzen Breite, sondern es kann auch nur ein Teil der Faser betroffen sein. In diesen Bändern sind stark verkürzte Sarkomere mit z.T. verwaschenen Z-Streifen von geringem Kontrast dargestellt; die Z-Streifen sind verbreitert, was als Folge einer

Penetration von Myofilamenten in den Z-Streifenbereich hinein angesehen werden kann (Hyperkontraktion). Außer den verbreiterten Z-Streifen sind in diesen verkürzten Sarkomeren keine weiteren Querbänder erkennbar (I-Band und M-Band fehlen). Von der Hyperkontraktion sind in ihrer Länge immer mehrere Sarkomere hintereinander betroffen (sechs und mehr). Derartige Kontraktionsstreifen mit stark verkürzter Sarkomerperiodik stellen sich an mehreren Fasersegmenten einer Faser dar und führen zu einer starken Dehnung dazwischenliegender Faserabschnitte, die fünf- bis sechsfach längere Sarkomere aufweisen. Diese zeigen einen variierenden, meist aber schütterten Filamentbesatz, Z-Streifen sind scharf und in normaler Breite indentifizierbar, A- und I-Bänder sind gut unterscheidbar, und die M-Linien sind vorhanden. Infolge einer übermäßigen Dehnung finden sich Sarkomerabschnitte, in denen die Myofilamente wie auseinandergezogen in axialer Richtung liegen und der Z-Streifen fragmentiert erscheint bzw. auch teilweise fehlt. Dies könnte auf eine Ruptur von Sarkomeren hindeuten. Die hier beschriebenen, hyperkontrahierten und gedehnten Faserareale korrelieren gut mit den bereits lichtmikroskopisch so auffälligen, transversalen, stark eosinophilen (HE) Bändern (hyaline Streifen), die in vielen denervierten Muskelfasern multifokal angetroffen werden und in manchen Faszikeln gruppenweise auffällig sind.

In einigen denervierten Muskelfasern ist als Zeichen einer ausgeprägten myofibrillären Atrophie und Degeneration eine Faserstruktur erkennbar, die über das ganze Fasergebiet eine verkürzte Sarkomerperiodik aufweist. Die hier dargestellten Myofibrillen verlieren zunehmend eine parallele Organisation ihrer peripheren und zentralen Myofilamente, die in lockerer Unordnung zwischen gering kontrastierten, verbreiterten Z-Streifen liegen. Nur in einzelnen Sarkomeren sind M-Linien noch vorhanden. Eine weitere Bandenzeichnung der Sarkomere fehlt. Auch hier ist als Zeichen eines fortgeschrittenen Filamentezerfalls in den meisten Sarkomeren eine sanduhrförmige Myofibrillenatrophie ausgeprägt. Vereinzelt finden sich im

ultrastrukturell untersuchten Material denervierte Muskelfasern, in denen eine myofibrilläre Degeneration so weit fortgeschritten ist, daß eine Sarkomerperiodik gar nicht mehr erkennbar ist und die Myofilamente in einem wirren Muster, vollkommen desorganisiert die Reste des kontraktiven Apparates dieser Faser dokumentieren.

Innerhalb einer denervierten Muskelfaser erfolgt der Myofibrillenverlust in vielen Fällen nicht irregulär über die ganze Faser verteilt, sondern ist an Querschnitten und Längsschnitten gleichermaßen gut zu erkennen, bevorzugt in der Faserperipherie lokalisiert. An Querschnitten werden so subsarkolemmale mondsichelförmige Faserareale angetroffen, die vollkommen frei von Myofibrillen sind und häufig in Kernnähe auftreten. Lediglich wenige, irregulär verteilte Myofilamente können in diesen Sarkoplasmabezirken vorkommen. Der Rest der Faser kann dabei gleichzeitig noch einen deutlichen Myofibrillenbesatz in regelrechter Organisation aufweisen.

Die hier beschriebene myofibrilläre Atrophie und Degeneration der denervierten Muskelfasern wird in geringer und deutlicher Ausprägung in den Muskelproben nach 20 - 22 Tagen, 41 - 43 Tagen und 82 - 84 Tagen andauernder Denervation gefunden. Dabei treten in keiner der drei Altersgruppen geringere oder ausgeprägtere Veränderungen bevorzugt auf, die direkt auf die Dauer der Denervation zurückzuführen wären. Vielmehr unterscheiden sich bereits die denervierten Muskelfasern einer Muskelprobe stark im Ausmaß der Alteration des myofibrillären Apparates; dies trifft für Muskelproben jeder Altersgruppe zu. Auch sind oberflächliche und tiefe Muskelproben des M. semitendinosus gleichermaßen betroffen und, soweit identifizierbar, sind rote, mitochondrienreiche Fasern ebenso betroffen wie weiße, mitochondrienarme Fasern.

Die Bandenzeichnung der Sarkomere geht mit zunehmender Myofibrillenatrophie und -degeneration verloren, wobei die Z-Streifen am längsten erkennbar bleiben. Z-Streifen können in Faser-

abschnitten mit Hyperkontraktion der Sarkomere und fortgeschrittener myofibrillärer Degeneration verbreitert, verwaschen und mit geringerem Kontrast in Erscheinung treten. Jedoch sind weitere Z-Streifenveränderungen in keiner der untersuchten Muskelproben aufzufinden (kein Z-Band-'smearing').

4.5.1.2. Zellkernstrukturen

a) Muskelzellkerne

Aus den Quer- und Längsschnitten der ultrastrukturellen Aufnahmen können die bereits lichtmikroskopisch erhobenen Befunde zur Zellkernlage bestätigt werden. In allen drei Altersgruppen werden in dem oberflächlichen und tiefen M. semitendinosus Zellkerne in subsarkolemmaler und zentraler Position gefunden; in einigen atrophischen Muskelfasern können sie auch den Zellleib fast in seiner ganzen Breite ausfüllen.

In vielen denervierten Muskelfasern werden innerhalb einer Faser zwei und mehr Zellkerne in unterschiedlicher Position gefunden (an Querschnitten gut zu erkennen: subsarkolemmal und zentral). Aus Längsschnitten geht hervor, daß in einigen Fasern die Zellkerne subsarkolemmal wie zusammengeschoben in dichter Reihe liegen können. Insgesamt treten die Muskelzellkerne in den ultrastrukturellen Aufnahmen der denervierten Fasern wesentlich häufiger in Erscheinung als in vergleichbaren innervierten Muskelfasern. Viele Muskelzellkerne besitzen eine runde oder längsovale Form; daneben treten in den denervierten Muskelfasern häufig irreguläre Kernformen auf.

Muskelzellkerne denervierter und innervierter Muskelfasern unterscheiden sich insbesondere, wenn ihre Oberflächenstruktur beurteilt wird. Sehr viele Muskelzellkerne der denervierten Fasern zeigen nämlich umfangreiche oder kleinere Kernmembranfaltungen. Diese können sich als Kernmembraninvaginationen in das Karyoplasma äußern; dabei schiebt sich die Kernmembran fingerförmig, z.T. auch mit baumartiger Verzweigung in den

Kern vor. Derartige Kernmembraneinbuchtungen können in einigen Kernen auch zur Ausbildung sog. Kerntaschen führen, die sarkoplasmatisches Material aufweisen und im Karyoplasma als Pseudoinklusionen erkannt werden können; im Gegensatz zu echten Inklusionen sind sie stets von beiden Anteilen der Kernmembran ausgekleidet.

Die Kernmembranfaltungen können weiterhin zu dem Bild von kleinen Kernfortsätzen führen, die in das umgebende Zytoplasma hineinragen. Über unterschiedlich breite, karyoplasmatische Brücken bleiben sie mit dem Zellkern in Verbindung. In lockerer Verteilung werden in der Kernmembran Kernporen bzw. Kernporenannuli beobachtet, die als kleiner (100 - 120 nm) Doppelring mit zentralem Granulüm ('rod') sichtbar werden. Letztere werden in geringfügig höherer Frequenz im Bereich der karyoplasmatischen Brücken und Kernprojektionen erkennbar als an anderen Kernmembranlokalisationen.

Kernmembranfaltungen können bei entsprechendem Ausmaß zu dem Eindruck einer Fragmentierung subsarkolemmaler und zentraler Muskelzellkerne führen; in solchen Arealen liegen größere bis kleinere, polymorphe Kernteile, vollständig von einer Kernmembran umgeben, dicht nebeneinander. Ob es sich tatsächlich um eine echte Fragmentierung von Muskelzellkernen handelt oder als Ausdruck einer übermäßigen Kernmembranfaltung mit Ausbildung von Kernprojektionen anzusehen ist, die infolge der zweidimensionalen Darstellung als nicht mehr zugehörig zu dem benachbarten Zellkern erscheinen, läßt sich aus manchen ultrastrukturellen Schnitten nur schwer abschätzen.

Auch die innervierten Kontrollmuskeln weisen keine einheitliche Oberflächenstruktur auf; sie kann sich sowohl überwiegend glatt oder in deutlich welligem Muster darstellen (in Abhängigkeit vom Kontraktionszustand der Muskelfaser). Doch fehlen die oben beschriebenen Kernmembranformationen, die die irregulären Kernformen bedingen.

Das Karyoplasma denervierter Fasern weist einen variierenden Gehalt an Chromatingranula auf. Dabei treten in denervierten Muskelfasern Zellkerne auf, die über ihr ganzes Karyoplasma eine überwiegend lockere, feine Chromatinverteilung aufweisen und lediglich unter der Kernmembran einen schmalen dichten Saum von Chromatingranula aufweisen. Diese peripheren (marginalen) Chromatinaggregationen liegen zwischen den Kernporen und können an der Kernmembran fokal stärker ausgeprägt als unregelmäßig konfigurierte Masse ins Karyoplasma ragen.

Der überwiegende Anteil der Zellkerne denervierter Fasern zeigt jedoch weniger eine feine, dichte Chromatinverteilung, sondern es finden sich kleinere bis deutlich ausgeprägte Chromatinaggregationen im Karyoplasma in zufälliger Verteilung (sog. Chromatinzentren). Meist sind auch in diesen Zellkernen die marginalen Chromatinaggregationen stärker als in den oben beschriebenen Zellkernen ausgeprägt; der hohe Anteil an Heterochromatin weist auf eine geringe metabolische Aktivität dieser Kerne hin. Sie finden sich in etwas höherem Umfang in denervierten Muskelfasern, in denen Atrophie und Degeneration fortgeschritten sind. Die häufig in diesen Kernen auftretenden, großen Nukleoli könnten als Hinweis auf einen ribosomalen Stau gewertet werden, wobei infolge der veränderten Stoffwechselslage der atrophierenden Zelle (kataboler Stoffwechsel) keine RNA mehr ausgeschleust wird. Die histologisch in den Parafinschnitten beschriebenen Kernhöfe stellen sich ultrastrukturell als Erweiterung des perinukleären Raumes an vielen Zellkernen dar. Innerhalb dieser Areale kann das Sarkoplasma in unterschiedlicher Weise hervortreten. Um manche Zellkerne ist lediglich ein flockiges, schwach osmiophiles Sarkoplasma mit einzelnen Granula und vereinzelt, von einer einfachen Membran begrenzten Vesikeln ausgebildet, wie es nach Einwässerung des Grundplasmas als Hyperhydratation in Erscheinung tritt. Weitere Zellorganellen sind nur ganz vereinzelt dargestellt bzw. fehlen. Im Gegensatz dazu zeigen andere, erweiterte perinukleäre Räume einen hohen Anteil an Zellorganellen. Prominente Golgikomplexe, z.T. massive tubuläre Proliferationen

des sarkotubulären Systems, die als kleine schlauchartige Formationen knäuelartig auftreten oder auch blasig anschwellen können, finden sich. Derartig hydropisch angeschwollene Vesikel können in manchen denervierten Muskelfasern weite Bereiche der Kernhöfe ausfüllen. Manche Tubuli weisen einen granulären Besatz auf; auch die blasig erweiterten Tubuli können an ihrer Oberfläche einen Granulabesatz aufzeigen. Neben diesen Komponenten des S-T-Systems werden im perinukleären Raum isolierte Triaden, Lysosomen, lockere Mitochondrienansammlungen (nie aber in der Dichte von Mitochondrienaggregationen roter Fasern), einzelne verloren liegende Myofilamente (dabei können einige von ihnen noch parallel nebeneinander liegen), Ribosomen und Glykogengranula aufgefunden. Der erweiterte perinukleäre Raum ist vor allem subsarkolemmal auffällig, tritt aber auch in geringer Ausdehnung mit analogen Zellorganellen um zentral gelegene Muskelzellkerne auf. In manchen kernnahen Sarkoplasmabezirken zeigt sich zudem eine feine, filamentöse Vernetzung des Zytoplasmas, wobei diese Filamente am ehesten den Actinfilamenten ähneln.

b) Satellitenzellen

Satellitenzellen in intakten, extrafusalen Muskelfasern liegen (als wesentliches charakteristisches Merkmal) zwischen der Lamina externa und dem Plasmalemm der Muskelzelle und können so gut von den subsarkolemmalen Muskelzellkernen unterschieden werden. Vereinzelt werden sie in den Ultradünnschnitten der untersuchten, innervierten Muskeln aller drei Altersgruppen gesehen. Ihr Kern besitzt die Struktur normaler Muskelzellkerne. Der Kern füllt fast die ganze Satellitenzelle aus und ist lediglich von einem schmalen zytoplasmatischen Saum umgeben, in dem vereinzelt kleine Mitochondrien und dezente Strukturen des endoplasmatischen Retikulums vorliegen. Muskelfaserspezifische Organellen (Myofibrillen, S-T-System) fehlen.

Auch in den denervierten Muskelfasern werden Satellitenzellen in ihrer charakteristischen Position zwischen Basalmembran und Plasmalemm gefunden. Jedoch treten sie in den ersten beiden

Altersgruppen im oberflächlichen und tiefen M. semitendinosus nicht häufiger auf als in den innervierten Muskeln. Etwas vermehrt sind Satellitenzellen nach 82 - 84 Tagen der Denervation dargestellt. Im Unterschied zu den Satellitenzellen der innervierten Muskeln ist ihr zytoplasmatischer Saum fokaler erweitert, rauhes endoplasmatisches Retikulum stellt sich deutlicher und teilweise dilatiert dar; daneben liegen auch Tubuli des glatten endoplasmatischen Retikulums vor, kleinere Gruppen von Mitochondrien mit verzahnten Cristae und elektronendichter Matrix und lysosomale Körperchen. Unter dem Plasmalemm werden in höherer Anzahl pinozytische Vesikel gefunden als in den Satellitenzellen der innervierten Kontrollmuskeln.

Aus der geringen Anzahl der beobachteten Satellitenzellen in denervierten Muskelfasern ist eine allgemeine Aussage über ihr Verhalten nach Denervation nur schwer möglich; zwar zeigen die untersuchten Satellitenzellen Anzeichen einer erhöhten Stoffwechselaktivität, doch werden keine Anzeichen für die Bildung spezifischer Strukturen von Muskelfasern angetroffen (myofibrillärer Apparat).

4.5.1.3. Mitochondrien

Innervierte Muskelfasern mit überwiegend oxydativem Metabolismus weisen umfangreiche Mitochondrienaggregationen perinukleär und subsarkolemmal auf. Außerdem finden sich in diesen Fasern Reihen von Mitochondrien im intermyofibrillären Raum angeordnet (Typ I-Fasern). Die innervierten, weißen Fasern (Typ IIB-Fasern) besitzen einen geringen Besatz von Mitochondrien, die locker und vereinzelt zwischen den Myofibrillen bzw. perinukleär und subsarkolemmal auftreten. Intermediäre Fasern werden in den untersuchten Muskelproben ebenfalls angetroffen; bezüglich ihres mitochondrialen Besatzes besitzen sie eine Mittelstellung zwischen den roten und weißen Muskelfasern.

Alterationen an Mitochondrien sind sowohl in den innervierten als auch, und hier besonders ausgeprägt, in den denervierten Muskelfasern vorhanden.

Dabei zeigen viele innervierte Muskelfasern zunächst zum größten Teil unauffällige Mitochondrien, mit dichter, paralleler Anordnung ihrer lamellären Cristae und mittelgradig elektromendichter Matrix.

Neben diesen Mitochondrien finden sich auch solche mit partiellem Verlust ihrer Cristae mitochondriales, abweichender Anordnung der Cristae (Verlust der parallelen Cristaestruktur) und Aufhellung und Verlust von Matrixanteilen. Vielfach wird eine blasige Anschwellung fokal in einzelnen Mitochondrien beobachtet (partieller Hydrops). Einzelne, besonders intermyofibrillär liegende Mitochondrien können auch Zeichen einer totalen hydropischen Degeneration aufweisen (totaler Hydrops).

Gleichartige degenerative Veränderungen finden sich an einzelnen oder vielen Mitochondrien aller denervierter Muskelfasern, die ultrastrukturell untersucht wurden. Dabei unterscheiden sich die Muskelproben zwischen den drei Altersgruppen kaum. Vielmehr erscheint Ausprägung und Ausmaß der degenerativen Mitochondrienveränderungen einen engen Bezug zu dem Ausmaß myofibrillärer Atrophie und Degeneration innerhalb der denervierten Faser zu haben. So zeigen Fasern mit nur geringgradigen Läsionen ihres kontraktilen Apparates meist auch gut erhaltene Mitochondrien. Zeigt jedoch die Muskelfaser bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Schrumpfung und des peripheren Myofibrillenverlustes, treten in den erweiterten subsarkolemmalen und perinukleären Bezirken Mitochondrienaggregationen auf, in denen zum größten Teil degenerierte Mitochondrien angetroffen werden (partieller und totaler Hydrops). Nur ein kleiner Anteil von Mitochondrien zeigt noch eine normale Cristae- und Matrixstruktur. In den Fällen, in denen in diesen Fasern noch gut organisierte Myofibrillen auftreten, finden sich auch meist nach wie vor noch Reihen von Mitochondrien intermyofi-

brillär mit gut erhaltener Struktur; ist allerdings auch in diesen Faserbezirken die Myofibrillenatrophie fortgeschritten und ein Verlust von Sarkomeren eingetreten, stellen sich auch diese Mitochondrien zu einem großen Teil hydropischvakuolär degeneriert dar. Doch bleiben auch bei fortgeschrittenem Filamentzerfall aus den Myofibrillen noch kleine, gut strukturierte Mitochondrien erhalten.

Der immer noch hohe Mitochondrienbesatz dieser Fasern weist sie als denervierte Muskelfasern mit roter Fasercharakteristik aus. Gleichzeitig wird aus den deutlichen Strukturveränderungen dieser Fasern deutlich, daß rote denervierte Muskelfasern ausgeprägte Alterationen nach Denervation erfahren, die sich qualitativ nicht von denen mitochondrienarmer denervierter Muskelfasern unterscheiden.

Das Vorkommen von denervierten Muskelfasern mit intermyofibrillär noch deutlichen, fokal zum Teil unterbrochenen Reihen von Mitochondrien (wie in roten Fasern), in denen aber Mitochondrienaggregationen perinukleär und subsarkolemmal fehlen und nur vereinzelt kleine, gut erhaltene Mitochondrien auftreten (wie in weißen Fasern), deutet auf einen Verlust von Mitochondrien aus roten denervierten Fasern hin.

Der Mitochondrienverlust ist Folge der regressiven Veränderungen dieser Zellorganellen und zeigt sich in fortgeschrittenen Fällen der myofibrillären Degeneration auch intermyofibrillär in den zentralen Faserbezirken. In diesen Fällen ist eine Zuordnung der denervierten Fasern zu solchen vom roten oder weißen Fasertyp mit Hilfe des Mitochondrienbesatzes der Muskelzelle nicht mehr möglich.

Ein geringer Anteil von Mitochondrien mit normaler Cristae- und Matrixstruktur findet sich in den meisten, auch stark geschrumpften Fasern mit fortgeschrittenem Myofibrillenverlust. Dort können sie als eine lockere Ansammlung kleiner Mitochondrien auffällig werden.

Vergleicht man die oberflächlichen und tiefen Muskelproben des M. semitendinosus miteinander, so werden in den Muskelproben des tiefen M. semitendinosus vermehrt denervierte Muskelfasern mit höherem Mitochondriengehalt, im oberflächlichen M. semitendinosus vor allem denervierte Muskelfasern mit geringem Mitochondriengehalt angetroffen. Dies ist deutlich vor allem nach 20 - 22 Tagen andauernder Denervation ausgeprägt. Mit zunehmender Denervationsdauer (41 - 43 und 82 - 84 Tagen) zeigen sich auch in den tiefen Muskelproben vermehrt denervierte Fasern mit einem geringen und nur lockeren Mitochondrienbesatz.

Zusammenfassend werden folgende Befunde an Mitochondrien denervierter Muskelfasern erhoben: die große Mehrheit der Mitochondrien weist regressive Veränderungen auf, die sich schwerpunktmäßig als ballonierende Degeneration äußern (partieller und totaler Hydrops). Folge der regressiven Veränderung ist die Verminderung der Mitochondrienzahl in atrophierenden, denervierten Muskelfasern; Mitochondrienaggregationen, perinukleär und subsarkolemmal, wie in roten innervierten Fasern fehlen; nur kleinere, hydropisch-vakuolär degenerierte Mitochondrienaggregate können subsarkolemmal auffällig werden. Gruppen kleiner Mitochondrien mit paralleler Cristaestruktur und mittelgradig dichter Matrix sind auch in stark atrophischen Fasern noch anzutreffen.

4.5.1.4. Das sarkotubuläre System

Aus den ultrastrukturellen Aufnahmen der innervierten Kontrollmuskeln geht hervor, daß das sarkoplasmatische Retikulum und T-System intermyofibrillär im Sarkoplasma in deutlicher Organisation auftritt. Dabei können in den Längsschnitten in Höhe des A-Bandes die longitudinalen Anteile des sarkoplasmatischen Retikulums parallel zu den Myofibrillen erkannt werden, die im Bereich des H-Bandes miteinander anastomosieren und sog. H-Bandsäckchen bilden. Das longitudinale Schlauchsystem zeigt in der Regel ein elektronenoptisch leeres Lumen und

kontaktiert an der Grenze zwischen A- und I-Band die transversal ausgerichteten Anteile des sarkoplasmatischen Retikulums, die Terminalzisternen. Im Unterschied zum longitudinalen sarkoplasmatischen Retikulum besitzen die Terminalzisternen einen meist elektronendichten, feingranulären Inhalt, wobei die Dichte abhängig vom Ca-Ionengehalt ist (Ruhephase hoch). An günstigen Querschnitten gut erkennbar, umschnürt das transversale sarkoplasmatische Retikulum die Myofibrillen vollständig in Art einer Halskrause, z.T. unterbrochen von mit dargestellten T-Tubuli oder im Querschnitt getroffenen Anteilen des longitudinalen sarkoplasmatischen Retikulums. In Höhe des restlichen A-Bandes können dicht nebeneinander gelagerte, quer angeschnittene longitudinale Anteile des sarkoplasmatischen Retikulums ebenfalls den Eindruck einer vollständigen Halskrause um die Myofibrillen vermitteln, was insbesondere für weiße Fasern zutrifft. Viele andere Querschnitte von Muskelfasern weisen nur vereinzelt kleine, querangeschnittene Tubuli um die Myofibrillen auf (A-Band). Diese Fasern besitzen einen meist hohen Mitochondriengehalt und sind als rote Fasern anzusprechen.

Als spezieller Strukturkomplex zeigen die innervierten Kontrollmuskeln an der Grenze zwischen dem A- und I-Band jedes Sarkomers eine sog. Triade, bestehend aus zwei Terminalzisternen und einem zentralen Tubulus, der sich vom T-System ableitet und ein klares Lumen aufweist. Die Triaden treten in streng senkrechter Ausrichtung zu den Myofibrillen in den Längsschnitten in Erscheinung.

Das in den meisten untersuchten Muskelfasern nur dezent in Erscheinung tretende S-T-System zeigt in einigen Fällen eine fokal unterschiedlich ausgeprägte Dilatation des longitudinalen sarkoplasmatischen Retikulums. Dies tritt jedoch nur in wenigen der ultrastrukturell untersuchten innervierten Muskelfasern in Erscheinung.

Alle denervierten Muskelfasern jeder Altersgruppe weisen geringe bis deutlich ausgeprägte Alterationen des S-T-Systems

auf. So treten sowohl in den myofibrillenfreien, subsarkolem-
malen und perinukleären Sarkoplasmaarealen als auch in den
durch Myofibrillenatrophie und Sarkomerverlust erweiterten,
intermyofibrillären Räumen beide Komponenten des S-T-Systems
verstärkt in Erscheinung; daran scheint das S-T-System durch
eine Proliferation beteiligt zu sein. Diese Proliferation
äußert sich in den denervierten Fasern vor allem in Bezirken
mit Sarkomerzerfall durch das Auftreten zufällig verteilt er-
scheinender, kleiner Tubuli, die aufgrund ihrer ganz irregulä-
ren Anordnung im Sarkoplasma den Eindruck eines retikulären
Netzwerks erwecken können. In einer untersuchten, ansonsten
stark atrophischen Faser sind solche Tubuli derartig massiv
proliferiert, daß sie den ganzen Zelleib um die wenigen, zen-
tral dargestellten Myofibrillenbündel ausfüllen (verminöse
Proliferation des S-T-Systems). Die Tubuli entsprechen in ih-
rer Ausdehnung denen von glattem endoplasmatischem Retikulum.
An den Triaden kann erkannt werden, daß diese Tubuli sich
offensichtlich sowohl aus den Terminalzisternen als auch aus
dem zentralen Tubulus entwickeln und im Sarkoplasma verzwei-
gen. An Querschnitten geht mit dem Verlust der Fibrillen- und
Felderstruktur der Myofibrillen auch das Bild der für die in-
nervierten Muskeln beschriebenen Halskrause verloren. Sie
scheint aufgebrochen und die longitudinalen Tubuli des sarko-
plasmatischen Retikulums treten in den A-Bandbezirken deutlich
dilatiert und vesikuliert auf, ohne noch auf ein spezifisches
Erscheinungsbild hinzuweisen. In denervierten Muskelfasern mit
nur noch wirrem Myofibrillen- und Filamentmuster ist die Dila-
tation und Vesikulation des sarkoplasmatischen Retikulums be-
sonders ausgeprägt. Auch in denervierten Fasern mit geringeren
Läsionen des myofibrillären Apparates sind die retikulär pro-
liferierten Tubuli fokal erweitert und scheinen in manchen
Fällen kleine, elektronenoptisch leere Endvakuolen zu bilden,
während das Lumen der kleinen Tubuli meist mittelgradig elek-
tronendicht bleibt.

Die Triaden selbst verlieren ihre streng stereometrische An-
ordnung in den Sarkomeren und orientieren sich zunehmend in

longitudinaler Faserrichtung. Zusätzlich werden in denervierten Muskelfasern neue Strukturkomplexe des S-T-Systems beobachtet, die als Pentaden bzw. Septaden in Erscheinung treten. Pentaden bestehen aus zwei Tubuli des T-Systems, die von drei Terminalzisternen eingefaßt werden. Entsprechend bestehen die Septaden aus drei T-Tubuli mit vier Terminalzisternen. Die beiden Strukturkomplexe fehlen in allen ultrastrukturell untersuchten innervierten Kontrollmuskeln. Triaden, Pentaden und Septaden können im Sarkoplasma in lockerer Unregelmäßigkeit als kleine Gruppen zwischen den sanduhrförmigen Myofibrillen zusammenliegen oder auch einzeln, häufig fehlorientiert, die Myofibrillen durch die Faser begleiten.

Zusätzlich werden in vielen denervierten Muskelfasern, insbesondere in subsarkolemmalen Zytoplasmaabschnitten, spezifische tubuläre Strukturen erkennbar, die in engem Kontakt mit dem Plasmalemm stehen können und ein labyrinthisches Netzwerk darstellen. Solche labyrinthischen, tubulären Strukturen scheinen sich aus feinen Einstülpungen der Zellmembran zu entwickeln und kleinere Sarkoplasmabezirke ungeordnet zu durchziehen.

In perinukleären Räumen werden im weiteren Tubuli in einer honigwabenartigen Organisationsform in einigen denervierten Muskelfasern aufgefunden, in der kleinlumige Tubuli dichtbepackt, von einer einfachen Membran zum Sarkoplasma hin begrenzt, auftreten. Die honigwabenartigen, tubulären Strukturen sind als spezifische Proliferationen des T-Systems bekannt. Sie finden sich in einzelnen Fällen auch intermyofibrillär in den denervierten Fasern.

Grundsätzliche Unterschiede sind zwischen den Altersgruppen in den Reaktionen des S-T-Systems auf Denervation nicht ausgeprägt. Auch für diese Zellorganellen gilt, daß in Fasern mit fortgeschrittenen Alterationen des myofibrillären Apparates auch die Reaktionen des S-T-Systems besonders deutlich werden. Im Unterschied zu den Myofibrillen und Mitochondrien

zeigt sich in denervierten Muskelfasern aber kein Untergang dieser intrazytoplasmatischen Schlauchsysteme, sondern im Gegenteil werden markante Hinweise für eine Hyperplasie/-trophie des S-T-Systems im denervierten Muskel gefunden. Zwar werden neben Proliferationen auch Zeichen der hydropischvakuolären Entartung (Dilatation, Vesikulation) in vielen denervierten Muskelfasern erkennbar, doch findet sich eine Elimination dieser Komponenten nur in den sarkoplasmatischen Bezirken, in denen eine sarkoplasmatische Degeneration (Hyperhydratation) vorliegt und überhaupt keine Zellorganellen mehr nachweisbar bleiben. In diesen Bereichen sind weitgehend alle Zellorganellen eliminiert, eingeschlossen die des S-T-Systems.

4.5.1.5. Das Sarkolemm

Ultrastrukturell wird eine verstärkt wellige und irreguläre Oberflächenstruktur in den untersuchten, denervierten Muskelfasern beobachtet.

Sarkolemmale Einbuchtungen in den Zelleib der Muskelzelle treten in von Faser zu Faser variierendem Ausmaß auf. So erscheint die Oberfläche vieler Muskelfasern mit pseudopodienartigen, kleinen sarkoplasmatischen Fortsätzen besetzt, wobei die Sarkolemminvaginationen meist mit großer Regelmäßigkeit im Bereich der Z-Streifen der Sarkomere erfolgen. Mit fortschreitendem peripherem Myofibrillenuntergang erscheinen auch die sarkolemmalen Invaginationen deutlich tiefer in die Faser zu reichen und ziehen häufig bis an erhaltene, zentral lokalisierte Myofibrillen heran. Daraus können sich zwischen den Einbuchtungen große, myofibrillenfreie sarkoplasmatische Fortsätze entwickeln, die Muskelzellkerne und alle weiteren Zellorganellen enthalten können oder lediglich körnig-flockiges, unstrukturiertes Material. An einigen Fasern scheinen sich sarkolemmale Invaginationen von beiden Seiten einer Faser (Längsschnitte) aufeinander zuzubewegen. Im Fall eines vollständigen Myofibrillenverlustes scheinen sich die beiden Einbuchtungen zu vereinen, und es entsteht der Eindruck der Frag-

mentation, der Abspaltung myofibrillenfreier Sarkoplasmabezirke. Tatsächlich finden sich im extrazellulären Raum sehr häufig unterschiedlich große und unregelmäßig konfigurierte Sarkoplasmaanteile, die vollständig von einem Plasmalemm und der Lamina externa umgeben werden.

In welchem Maß es sich um eine echte Abschnürung von Faserarealen handelt oder ob der Eindruck lediglich Folge des Gewebeschnitts ist, in der die Bindung einer sarkoplasmatischen Projektion an die Mutterfaser nicht erfaßt wurde, läßt sich nur schwer einschätzen. Doch treten derartige Sarkolemminvaginationen sowohl in den Längs- als auch in den Querschnitten auf, so daß eine Faserfragmentation mit Abspaltung myofibrillenfreier Faserabschnitte nicht auszuschließen ist.

Neben Sarkolemminvaginationen werden in hoher und regelmäßiger Anzahl pinozytotische Vesikel unter dem Plasmalemm angetroffen, die auf einen verstärkten Stoffaustausch zwischen der atrophierenden Muskelfaser und dem extrazellulären Raum hindeuten.

Die Basalmembran ist in den meisten denervierten Fasern in regulärem, dichtem Kontakt zum Plasmalemm. Jedoch finden sich in einem Fall nach 82 - 84 Tagen der Denervation auch Hinweise auf eine fokale Ablösung der Basalmembran und auf kleinere, ektoplemmale Prozesse im extrazellulären Raum.

4.5.1.6. Golgiapparat und Lysosomen

In den innervierten Kontrollmuskeln mit Normalstruktur werden nur in Einzelfällen Lysosomen beobachtet. Sie finden sich ausschließlich in Kernnähe und stellen kleine, dichte Körperchen dar, die von einer einfachen Membran umhüllt werden. In der Regel treten sie mit einem benachbarten Golgikomplex assoziiert auf, der kleine Vesikel mit elektronenoptisch leerem Lumen aufweisen kann.

In auffallendem Unterschied dazu stehen Golgikomplexe und lysosomale Körperchen in denervierten Muskelfasern. Insbesondere in den Fällen mit ausgeprägter Myofibrillenatrophie und -destruktion, d.h. in Fällen auch ausgeprägter Faserschrumpfung, finden sich prominente Golgikomplexe und viele Lysosomen. Dabei ist ihre bevorzugte Lokalisation in der Faser in Kernnähe.

Als lysosomale Körperchen sind vor allem Autophagosomen sichtbar, die meist amorphes, z.T. auch granuliertes sarkoplasmatisches Material enthalten. Sie sind von einer einfachen Membran umgeben, die das Material vollständig umschließt oder als Zeichen einer beginnenden und fortschreitenden Autophagie fokal zum Sarkoplasma geöffnet sein kann. In wesentlich selteneren Fällen enthalten die Autophagosomen auch strukturierte Komponenten des Sarkoplasmas, wie degenerierte Mitochondrien, frakturierte Tubuliantteile, Glykogengranula und Ribosomen. Myofibrilläre Strukturen finden sich nicht.

Neben den Autophagosomen treten in den gleichen Zellarealen kleine, dichte Körperchen auf (residual bodies), die einen elektronendichten, feinstaubigen Inhalt aufweisen, der von einer Membran zum Sarkoplasma hin begrenzt wird.

Häufig in der Nähe von erweiterten Zisternen des Golgiapparates und/oder in Fortsetzung kleiner, granulafreier Tubuli finden sich multivesikuläre Körperchen, in denen viele kleine Vesikel, von einer Membran umgeben, auftreten.

Weniger häufig finden sich in den autophagischen Vakuolen auch konzentrisch geschichtete Membranbestandteile eingeschlossen, die manchmal ein zentrales, mittelgradig osmiophiles Material umgeben (Lamellenkörper).

Auch Myelinfiguren finden sich vereinzelt in Muskelproben jeder Altersgruppe, jedoch ist bei den besonders auffällig hervortretenden Myelinfiguren nicht auszuschließen, daß es sich um fixationsbedingte Formationen handelt, die durch Herauslö-

sung von Phospholipiden aus den Cytomembranen durch Glutaraldehyd entstehen und durch Osmiumtetroxid fixiert werden.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen lysosomalen Körperchen sind vorwiegend im perinukleären Raum auch Lipofuszingranula in vielen Muskelfasern dargestellt; sie bestehen aus feinen, dichten Lipofuszingranula, die in Verbindung mit kleinen Lipidtropfen und von einer Membran begrenzt auftreten. Sie können erhebliche Ausdehnungen erreichen (5 µm und mehr) und tauchen in denervierten Muskelfasern jeder Altersgruppe, wie auch die anderen Lysosomen, auf.

Prominente Golgikomplexe und viele Lysosomen variierender Struktur weisen auf eine erhöhte lysosomale Aktivität der denervierten und atrophierenden Muskelfasern hin; auch sie treten in den Fasern besonders deutlich hervor, in denen die Abbauprozesse am myofibrillären Apparat fortgeschritten sind. Die häufig auftretenden Autophagosomen enthalten allerdings nie myofibrilläre Strukturbestandteile.

4.5.1.7. Sarkoplasmatische Granula

Innervierte und denervierte Muskelfasern der untersuchten Muskelproben weisen einen von Faser zu Faser variierenden sarkoplasmatischen Granulagehalt auf. So finden sich in jeder Altersgruppe Muskelfasern mit einer dichten, mehr oder weniger regelmäßigen Verteilung einzeln auftretender Granula zwischen den Myofibrillen und unter dem Sarkolemm. Andere zeigen nur einen spärlichen Granulagehalt. Diese einzeln auftretenden Granula können von ihrer Größe und der Art ihrer Verteilung als Glykogengranula ultrastrukturell erkannt werden, die als Beta-Partikel in der Muskulatur auftreten.

Die Unterschiede im Granulagehalt zwischen einzelnen Fasern einer Muskelprobe bestätigen sich auch in der PAS-Reaktion, wobei Fasern mit positiver Reaktion neben Fasern mit negativer

PAS-Reaktion auftreten. In den innervierten Muskelfasern ist die positive Reaktion regelmäßig über den ganzen Zelleib verteilt, in manchen Fasern ist auch die Faserperipherie intensiver dargestellt. Auch die denervierten Fasern weisen in jeder Altersgruppe deutlich positive Reaktionen neben schwachen oder negativen Reaktionen auf, doch sind die intensiv angefärbten Zellareale ganz unregelmäßig über die Faser verteilt, wobei häufig andere Zellbezirke in der PAS-Reaktion negativ ausfallen. Neben diesem auffälligen Unterschied zu innervierten Muskelfasern sind auch in denervierten Fasern homogene Färbeintensitäten über die ganze Faserfläche vorhanden. Auch ultrastrukturell finden sich in denervierten Muskelfasern gleichmäßige lockere Verteilungen von Glykogengranula, doch können Glykogengranula dort verstärkt auftreten, in denen ein Sarkomerverlust in der Faser ausgeprägt ist. Solche herdförmigen Ansammlungen von Glykogengranula dürften die unregelmäßigen Färbeintensitäten innerhalb vieler denervierter Muskelfasern erklären.

Neben Glykogengranula finden sich auch ultrastrukturelle Hinweise auf das Auftreten von Ribosomen in denervierten Fasern, die subsarkolemmal auffällig werden. Vor allem nach 20 - 22 Tagen andauernder Denervation werden in den denervierten Fasern spezifische Granulaformationen erkannt, die polysomalen Anordnungen von Ribosomen entsprechen: im Sarkoplasma treten kleine Rosetten aus wenigen Granula (meist 6) auf, ringartige Anordnungen von 15 und mehr Granula und kleine, gestreckte Helices, die einen dichten Besatz von Granula aufweisen.

Insgesamt können in innervierten und denervierten Muskelfasern sowohl ultrastrukturell als auch mit Hilfe der PAS-Reaktion Fasern unterschiedlichen Glykogengranulagehaltes in jeder Altersgruppe nachgewiesen werden. Hinweise auf einen Anstieg oder Abfall des Glykogengehaltes mit Dauer der Denervation sind nicht festzustellen. Lediglich in Bereichen mit fokalem Sarkomerverlust können Glykogengranulaansammlungen in der Faser verstärkt auffällig werden. Doch finden sich auch Fasern

in großer Anzahl, die bei fortgeschrittenem Myofibrillenverlust und Myofibrillenatrophie nur eine ganz lockere Verteilung einzelner Granula aufweisen.

Zusätzlich können in denervierten Fasern nach 20 - 22 Tagen Versuchsdauer polysomale Anordnungen von Ribosomen ultrastrukturell in Kernnähe und unter dem Sarkolemm nachgewiesen werden.

D. DISKUSSION

Aufgabe dieser Arbeit ist die Erfassung der morphologischen Befunde, die als Folge einer neuropathischen Atrophie der wachsenden Skelettmuskulatur des Schweines beobachtet werden können. Für die wachsende Skelettmuskulatur des Schweines fehlen morphologische Befundungen nach experimenteller N. ischiadicus-Resektion, insbesondere detaillierte histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen, die die verschiedenen Alterationen in der Faserstruktur erfassen. BEERMANN et al. (1977) führten vergleichbare Untersuchungen nach Quetschung des N. ischiadicus durch, jedoch mit dem Schwerpunkt, den Einfluß der experimentellen Denervation auf die Skelettmuskelfasertypen und die intramuskuläre Innervation zu überprüfen.

Die in dieser Arbeit vorgestellten morphologischen Befunde sollen den neuronalen Einfluß für die Aufrechterhaltung einer spezifischen Faserstruktur, der für das Schwein charakteristischen Fasertypengruppierung und eines enzymatischen Profiles (Fasertypen) aufzeigen und die spezifischen und unspezifischen Gewebsreaktionen bei neuropathischer Muskelatrophie aufschlüsseln.

Die überwiegende Anzahl der mir zugänglichen Publikationen beschäftigt sich mit Einzelaspekten der experimentellen Denervation bei kleineren Versuchstieren, insbesondere Ratten (ENGEL und KARPATI, 1968; GAUTHIER und DUNN, 1973; GORI, 1972; GUTMANN et al., 1972; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963, u.a.). Die häufig widersprüchlichen Beobachtungen bei Vergleich der Befunde verschiedener Spezies deuten auf Speziesdifferenzen in der Reaktion der Skelettmuskulatur auf Denervation hin. Dies trifft vor allem auf die Ausprägung der Muskelatrophie und auf die Reaktion der Muskelfasertypen zu (GUTMANN, 1948; TOWER, 1935; STONNINGTON und ENGEL, 1973; SUNDERLAND und RAY, 1950; TOMANEK und LUND, 1973; ENGEL et al., 1966; JAWEED et al., 1975 u.a.). Auch innerhalb einer Spezies werden Unterschiede in Abhängigkeit vom untersuchten Muskel beschrieben (ADAMS, 1975; HNIK, 1962).

In welchem Maß der wachsende Schweinemuskel sich von den in der Literatur angegebenen Ergebnissen nach experimenteller Denervation unterscheidet bzw. übereinstimmt, soll durch eine Gegenüberstellung der wesentlichen Befunde dieser Arbeit mit den Literaturdaten abgeklärt werden.

Als eine der entscheidenden und wesentlichen Folgen einer experimentellen Denervation für die Skelettmuskulatur wird die einsetzende Muskelatrophie angesehen (ADAMS, 1975; GUTMANN und ZELENÄ, 1962; SCHRÖDER, 1982). Da Muskelatrophien eine überaus häufige und regelmäßige Folge aller myopathologischen Syndrome sind (JERUSALEM, 1979), besitzen sie zunächst als Leitsymptom für eine neurogene Ätiologie keine Bedeutung. Erst durch die Betrachtung des Gewebsmusters (Ausprägung der Atrophie), die Beachtung zeitlicher Abschnitte mit ihren typischen Veränderungen in der Faserstruktur und dem enzymatischen Profil ermöglichen Aussagen, die auf eine neurogene Ätiologie der Atrophie hinweisen.

Während die Kaliberabnahme der Muskelfasern und der Gewichtsverlust des Muskels kennzeichnende Kriterien einer Muskelatrophie im adulten Muskel sind, stellen sich die Verhältnisse im wachsenden Skelettmuskel anders dar. Es besteht die Frage, ob tatsächlich eine Kaliberabnahme mit Gewichtsverlust auftritt und wenn nicht, ob andere Kriterien als Hinweis auf eine wirkliche Atrophie gewertet werden müssen.

Für den adulten Muskel wird die Kaliberabnahme bei neurogener Muskelatrophie nach experimenteller Denervation in zwei zeitliche Phasen unterteilt, die zum einen durch eine rapide Kaliberabnahme (Phase 1), zum anderen durch eine langsame Kaliberabnahme (Phase 2) geprägt werden. In der Phase 2 findet bei chronischer Denervationsatrophie ab einem bestimmten Atrophiestadium keine weitere Kaliberabnahme mehr statt (GUTMANN, 1948; GUTMANN und ZELENÄ, 1962; SUNDERLAND und RAY, 1950; TOWER, 1935, 1939). Zur zeitlichen Dauer vor allem der ersten Phase liegen unterschiedliche Beobachtungen vor, die von 3 Wochen (STONNINGTON und ENGEL, 1973) bis 3 Monate (GUTMANN,

1948; SUNDERLAND und RAY, 1950) reichen. Als wesentliches Charakteristikum der Phase 1 der neuropathischen Skelettmuskelatrophie gilt die direkte Beziehung zwischen Dauer der Denervationsatrophie und Grad der Kaliberabnahme, die sich mit Beginn der Phase 2 verliert (SUNDERLAND und RAY, 1950).

Weniger in Abhängigkeit von dem Grad der Kaliberabnahme, als vielmehr abhängig von unterschiedlichen Faseralterationen beschreiben PELLEGRINO und FRANZINI (1963) zwei Phasen der Denervationsatrophie: die erste Phase wird durch den Nachweis eines degenerativen, autolytischen Prozesses in den denervierten Muskelfasern gekennzeichnet (mit Höhepunkt 2 Wochen nach Denervation); die zweite Phase wird durch eine lediglich einfache Atrophie gekennzeichnet, die früh einsetzen kann und nach einem Monat der Denervationsatrophie dominiert. Somit können sich beide Phasen zeitlich überschneiden.

Auch für ADAMS (1975) stellt das Ausmaß der Faseralterationen das wesentliche Kriterium für die Einteilung der neurogenen Muskelatrophie nach Denervation in drei Stadien dar:

1. einfache Atrophie (Kaliberabnahme, Quer- und Längsstreifungen);
2. Auftreten von Kernhaufen, Faserfragmentation und Degeneration von einzeln verteilten, aber an Zahl fortschreitend zunehmenden Muskelfasern;
3. Ersatz durch Fettvakate unter unterschiedlicher Beteiligung von Retikulinfasern und Kollagen.

Das zweite Stadium, die degenerative Phase der Denervationsatrophie, wird nach unterschiedlichen Zeitpunkten beobachtet. Zwar ist ihr Auftreten vor allem bei lang andauernden atrophierenden Prozessen charakteristisch (nach 3 - 4 Monaten bei Katzen, ADAMS, 1975), findet sich aber schon in Abhängigkeit von Spezies und untersuchten Muskel bereits auch frühzeitig (nach einem Monat bei Ratten, GUTMANN und ZELENÁ, 1962).

WECHSLER (1966) untergliedert die neurogene Muskelatrophie anhand seiner ultrastrukturellen Untersuchungen in drei Phasen, wobei ihm als Maß die progressive Myofibrillenalteration dient:

1. einfache Atrophie (Reduktion von Myofibrillen, Erhalt von Längs- und Querstreifung);
2. Entdifferenzierungsatrophie (destruierende Reduktion von Myofibrillen mit Fehlorganisation persistierender Fibrillen: fortschreitender Verlust von Quer- und Längsstreifung);
3. Degenerative Atrophie (vollkommener Verlust von Myofibrillen und Filamenten mit Beginn irreversibler Faseränderungen).

Entsprechende Einteilungen, die sich auf den wachsenden Muskel beziehen, liegen mir nicht vor. Hier werden nach Denervation (Ratten zum Zeitpunkt der Geburt) zunächst keine Kaliberabnahme, sondern eine Zunahme und kein Gewichtsverlust, sondern eine Zunahme an Gewicht beobachtet (ALDER et al., 1959; LEONARD, 1957; ZELENÄ und HNIK, 1957). Zwei Wochen nach Denervation nehmen die Faserkaliber wieder ab und erreichen nach 2 Monaten (Versuchsende) ein etwas geringeres Größenniveau als der Durchschnitt der Fasern zum Zeitpunkt der Geburt (ZELENÄ und HNIK, 1957).

Im Unterschied zu diesen Ergebnissen zeigen die Faserkaliber der in dieser Arbeit untersuchten Muskeln 20 - 22 Tage nach Denervation eine deutliche Kaliberabnahme im Vergleich zum Durchschnitt der Fasern der Kontrolltiere zum Zeitpunkt der Denervation (Alter 52 Tage), die sich deutlich bei Typ II-, aber auch in geringerem Maß für Typ I-Fasern abzeichnet. Für die beiden nächsten Untersuchungszeiträume, 6 Wochen und 12 Wochen nach Denervation, finden sich nur noch geringe bzw. keine Hinweise auf eine weitere Kaliberabnahme. Vielmehr wird für einige Tiere und Muskelproben wieder ein leichter Anstieg des durchschnittlichen Faserkalibers beobachtet.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen von ZELENA und HNIK (1957) wird auch für den wachsenden, denervierten Schweinemuskel eine Gewichtszunahme festgestellt, wobei die vergleichbaren Kontrollmuskeln (Alter 52 Tage) um über das Dreifache übertroffen werden können. ZELENA und HNIK (1957) berichten von einer bis zu fünffachen Zunahme.

Sowohl aus den Ergebnissen dieser Arbeit als auch aus den Versuchsergebnissen von ZELENA und HNIK (1957) geht hervor, daß der Gewichtszuwachs während des Versuchszeitraumes nicht mit einer Zunahme an Fasergröße erklärt werden kann, da in der Regel die durchschnittlichen Fasergrößenwerte der Kontrollmuskeln der Tiere zum Zeitpunkt der Operation selbst in der letzten Altersgruppe von den denervierten Muskeln nicht erreicht werden. Als Ursache für den deutlichen Gewichtszuwachs in der Wachstumsphase müssen im wesentlichen lipomatöse und bindegewebige Proliferationen angesehen werden. Myofibrose und interstitielle Lipomatose sollen auch nach biochemischen Untersuchungen von SCHAPIRA und DREYFUS (1950, zit. nach ZELENA, 1962) wesentlich für den festgestellten Gewichtszuwachs des denervierten Muskels in der Wachstumsphase sein. Erhöhte Hydroxyprolinkonzentrationen (TOMANEK und LUND, 1973), verstärkte Kollagenproliferationen und Fettvakatwucherungen (ADAMS, 1975; GUTMANN und ZELENA, 1962; TOWER, 1935, 1939; WECHSLER und HAGER, 1961) sind wichtige Befunde, die auch im denervierten, adulten Muskel zu einem geringeren Gewichtsverlust führen, als dies bei alleiniger Betrachtung der Kaliberabnahme zu erwarten wäre (siehe auch Abb. 9 bei SUNDERLAND und RAY, 1950). Dabei handelt es sich neben einer absoluten Fettgewebszubildung auch um eine absolute Bindegewebsvermehrung und nicht lediglich um eine relative Vermehrung, wie dies noch STEWART (1955) annahm. Dies ist auch nach den hier vorgestellten Befunden für den wachsenden Schweinemuskel anzunehmen.

Im wesentlichen Vergleich der denervierten Muskeln mit den vergleichbaren innervierten Muskeln des gleichen Tieres werden zunehmend deutlichere Unterschiede in der Gewichtsentwicklung

und der Entwicklung der Fasergrößen ersichtlich. Daraus resultieren eine mit zunehmender Versuchsdauer fortschreitende relative Gewichtsabnahme und relative Fasergrößenabnahme, wie dies die Tabellen 7 bis 9 für die Gewichte und die Tabellen 10 bis 15 für die Fasergrößenwerte dokumentieren. Dadurch werden auch im wachsenden, denervierten Muskel trotz zunehmenden Gewichtes und nur geringer Kaliberabnahme bzw. Kaliberzunahme die Kriterien deutlich, die für eine Muskelatrophie kennzeichnend sind, die für den wachsenden Muskel als relative Muskelatrophie zu bezeichnen ist. Nach ZELENA (1962) ist die relative Atrophie nach Denervation in wachsenden Muskeln ausgeprägter als eine in gleicher Zeit ablaufende Atrophie adulter Muskeln nach Denervation.

Die nur geringe bzw. fehlende Kaliberabnahme wachsender, denervierter Muskelfasern wird von SCHAPIRA und DREYFUS (1950, zit. nach ZELENA, 1962) als Folge einer in etwa gleich stark ablaufenden Neusynthese und Abbau von Myosin gedeutet, wodurch Wachstum und Atrophie als gegenläufige Prozesse sich aufheben. Daraus könnte sich ableiten, daß eine echte Atrophie im wachsenden, denervierten Muskel nur andeutungsweise (bei leichter Kaliberabnahme) oder gar nicht sichtbar wird (bei Kaliberzunahme), das heißt, die Fasergrößenentwicklung durch Denervation lediglich verlangsamt bzw. verhindert wird. Histologisch und histometrisch müßte dann ein Bild erwartet werden, das in seinen wesentlichen Grundzügen dem Bild der Kontrollmuskeln der Tiere im Alter von 52 Tagen (Zeitpunkt der Denervation) entspricht.

Im Unterschied zu den Kontrollmuskeln, in denen ein ziemlich einheitliches Fasergrößenverteilungsmuster in den untersuchten Muskelproben vorherrscht, finden sich in den denervierten Muskeln zwei verschiedene Fasergrößenverteilungsmuster, die mit zunehmender Versuchsdauer immer deutlicher werden. Muskelfaserbündel zeigen in den untersuchten Muskelproben sowohl sehr uniforme Fasergrößen als auch sehr große und sehr kleine Muskelfasern mit dem Bild einer heterogenen Verteilung. Genau

diese beiden Bilder aber sind auch Beobachtungen, die nach Denervationsatrophie im adulten Muskel gefunden werden. Von einer weitgehenden Uniformität der Muskelfaserdurchmesser sprechen SUNDERLAND und RAY (1950), und auch BEERMANN et al. (1977) finden als eine Erscheinungsform im wachsenden, denervierten Schweinemuskel eine uniforme, faszikuläre Atrophie. GUTMANN (1948) sieht vor allem eine heterogene Form der Muskelatrophie nach Denervation, wobei er die sehr großen Muskelfasern als Riesenfasern bezeichnet, die auch DUBOWITZ (1966, 1968) bei neurogenen Muskelatrophien beschreibt. BEERMANN et al. (1977) sehen ebenfalls heterogene Fasergrößenverteilungen im wachsenden, denervierten Schweinemuskel in Art einer selektiven, perifaszikulären Faseratrophie und einer selektiven Typ II-Faseratrophie.

Somit kann das Auftreten von uniformen und heterogenen Fasergrößenverteilungen im denervierten Muskel als charakteristisch gelten. Sie führen zu dem Bild einer uniformen und heterogenen Muskelfaseratrophie, das in dem hier untersuchten Material unabhängig vom Muskel und verstärkt mit zunehmender Versuchsdauer offensichtlich wird und auch von anderen Autoren beobachtet wird. Diese beiden histologisch beobachteten Formen der Fasergrößenverteilungen in Muskelfaszikeln werden im Vergleich mit den histometrischen Untersuchungen bestätigt. Dabei eignet sich der Variabilitätskoeffizient (nach PONGRATZ, 1976) als Ausdruck der Kalibervariation gut, um die Intensität einer uniformen bzw. heterogenen Fasergrößenverteilung zu kennzeichnen. Variabilitätskoeffizienten bei uniformer Faseratrophie liegen nicht über den Werten, die für Typ II-Fasergrößen der Kontrollmuskeln gefunden werden (Maximum beträgt 68%). Dagegen können Variabilitätskoeffizienten, die über diesen Werten liegen, als Ausdruck einer heterogenen Faseratrophie angesehen werden, deren Intensität sie beschreiben. In dem Material dieser Arbeit liegt der höchste Variabilitätskoeffizient bei 183% (letzte Altersgruppe). Aus einem Vergleich der höchsten Variabilitätskoeffizienten der drei untersuchten Altersgruppen können Hinweise auf eine Zunahme der Kalibervariation während des

Versuchszeitraumes für viele Muskelproben erkannt werden. Vergleichswerte nach experimenteller Denervation liegen in der Literatur nicht vor. Doch werden für den Menschen bei verschiedenen Formen der neuropathischen Muskelatrophie auf Kaliberänderungen hingewiesen, die zu einer pathologischen Kalibervariation führen (ADAMS, 1975; JERUSALEM, 1979; SCHRÖDER, 1982).

Die Entwicklung großer und kleiner Muskelfasern nach Denervation führt zu der Frage, ob eine selektive Empfindlichkeit von Fasertypen bei fehlendem neuronalem Einfluß vorliegt, die von daher die unterschiedliche Größenentwicklung erklären könnte. BAJUSZ (1964), EDSTRÖM (1970a und 1970b), ENGEL et al. (1966), GUTH et al. (1971) und KARPATI und ENGEL (1968a und 1968b) beobachteten nach experimenteller Denervation bzw. bei neurogenen Grundkrankheiten eine dominierende Typ II-Faseratrophie. Eine selektive Typ II-Faseratrophie beschreiben auch BEERMANN et al. (1977), die jedoch nur eine beobachtete Erscheinungsform der Atrophie darstellt. Andere Beobachtungen stammen von SYROVY et al. (1972), LØMO und ROSENTHAL (1972) und SRETER (1970), die in den ersten 3 Wochen nach Denervation eine dominierende Typ I-Faseratrophie finden. JAWEED et al. (1975) sehen eine gemischte Atrophie dort, wo der Typ I-Faseranteil hoch ist (M. soleus) und eine signifikant stärkere Typ II-Faseratrophie dort, wo der Typ I-Faseranteil gering ist (M. plantaris). Die Autoren sehen als Ursache myogenetische Unterschiede zwischen den Typ I-Fasern beider Muskeln.

In dieser Arbeit sind Fasertypen nur mit der ATPase-Reaktion und nur noch 3 Wochen nach Denervation (Altersgruppe 1) zu identifizieren. Doch sprechen die histometrischen Ergebnisse in keiner der untersuchten Proben für eine selektive Typ II-Faseratrophie. Vielmehr sind beide Fasertypen von einer Kaliberabnahme betroffen, die für die Typ I-Fasern allerdings weniger deutlich ausgeprägt sein kann. Im Vergleich mit den Kontrollmuskeln des gleichen Tieres liegt für beide Fasertypen eine ausgeprägte, relative Faseratrophie vor. Somit sprechen

die Befunde dieser Arbeit für eine gemischte Faseratrophie; damit kann die heterogene Fasergrößenentwicklung nicht mit einer selektiven Fasertypenempfindlichkeit auf Denervation erklärt werden. Auch für den Menschen wird eine Atrophie beider Fasertypen (II und I) als kennzeichnend für eine neurogene Muskelatrophie angesehen, wobei jedoch häufig eine quantitativ stärkere Beteiligung der Typ II-Fasern beobachtet wird. Qualitativ nehmen jedoch viele Fasern mit Typ I-Charakteristik in gleicher Weise am neurogen-atrophierenden Prozeß teil (PONGRATZ, 1976). Da nach 6 und 12 Wochen Versuchsdauer in den Muskelproben dieser Arbeit in vielen Fällen eine sichere Fasertypenidentifizierung nicht mehr möglich erscheint, kann nur indirekt in den Fällen auf eine gemischte Atrophie geschlossen werden, in denen eine uniforme Atrophie von Muskelfaserbündeln in normalerweise Typ I-faserreichen Muskelabschnitten beobachtet werden kann. Die mangelhafte histochemische Differenzierbarkeit der verschiedenen Fasertypen deutet auf Alterationen der Faserstruktur hin, die das enzymatische Profil betreffen. Diese Veränderungen fehlen in den Kontrollmuskeln und sind ein charakteristischer Befund nach Denervation und bei neurogen-atrophierenden Muskelveränderungen (BEERMANN et al., 1977; GAUTHIER und DUNN, 1973; HOGAN et al., 1965; HOGENHUIS und ENGEL, 1965; HUMOLLER et al., 1950, 1951, 1952; NACHMIAS und PADYKULA, 1958; WUERKER und BODLEY, 1973; RILEY und ALLIN, 1973).

Für den wachsenden, denervierten Schweinemuskel hat das den Verlust der charakteristischen Fasertypenanordnung und der physiologischerweise vorhandenen Fasertypengruppierung zur Folge, die nach 6 und 12 Wochen Versuchsdauer in den untersuchten Muskeln nicht mehr oder höchstens noch andeutungsweise zu erkennen ist. BEERMANN et al. (1977) nehmen an, daß die denervierten Muskeln zu einer histochemisch einheitlichen Population neigen. Dies kann mit gewissen Einschränkungen auch in den denervierten Muskeln der in dieser Arbeit untersuchten Schweine beobachtet werden. Die Einschränkungen beziehen sich auf einige Fälle, die eine deutlich ausgeprägte heterogene

Muskelatrophie aufweisen (letzte Altersgruppe), in denen die sehr großen Fasern, die Riesenfasern in der SDH-Reaktion sehr schwach, in der ATPase-Reaktion sehr deutlich angefärbt werden und sich damit als Fasern mit Typ II-Fasercharakteristik darstellen. Die sie umgebenden, hochgradig atrophischen Fasern zeigen vielfach eine sehr intensive Anfärbung oxydativer Enzyme. Hier scheinen neben unterschiedlichen Fasergrößen auch Unterschiede im enzymatischen Profil vorzuliegen, die die beiden unterschiedlichen Fasergrößenpopulationen auch histochemisch unterschiedlich erscheinen lassen. Das Problem des Auftretens von Riesenfasern bei neurogenen Muskelfaseratrophien wird in der Literatur kontrovers diskutiert. DUBOWITZ (1966, 1968) sieht in ihnen Muskelfasern, die entweder der Denervation entgangen sind oder sie repräsentieren, und das ist seiner Meinung nach wahrscheinlicher, Reinnervation, wobei das Enzymmuster vom reinnervierenden Axon determiniert wird (schnelles Motoneuron = Typ II-Fasercharakteristik, langsames Motoneuron = Typ I-Fasercharakteristik) und in der Mehrzahl der Fälle Riesenfasern mit Typ II-Charakteristik beobachtet werden. GUTMANN und ZELENÄ (1962) überlegen, ob es sich bei den Riesenfasern um weniger empfindliche 'Mutterfasern' nach WOHLFART handeln könnte, die in neonatalen und fetalen Muskelproben des Menschen von WOHLFART (1937) als große, zentral in Muskelfaserbündeln gelegene Fasern nachgewiesen wurden und regelmäßig in den Muskelfaszikeln aufzufinden sind. Riesenfasern werden jedoch von GUTMANN und ZELENÄ (1962) nicht regelmäßig angetroffen und stellen sich auch enzymhistochemisch (meist ATPase-positiv) von den WOHLFART-B-Fasern (ATPase-negativ, FENICHEL, 1963) unterschiedlich dar. Auch die sehr großen Fasern der denervierten Muskeln des in dieser Arbeit untersuchten Materials stellen sich alle ATPase-positiv dar. Möglicherweise könnten Riesenfasern auch im Rahmen einer Faserdegeneration 'anschwellen' und ein Stadium im Verlauf der Denervation ankünden, das den Faseruntergang zur Folge hat (GUTMANN und ZELENÄ, 1962). Auch in dem Material dieser Arbeit zeigen viele 'Riesenfasern' Anzeichen einer hydropischen Schwellung und beginnenden Hyalinisierung. Doch trifft dies nicht auf alle gro-

Ben Fasern zu, und es ist schwer vorstellbar, die extremen Größenunterschiede in einigen Muskelproben der letzten Altersgruppe lediglich mit einer Anschwellung im Rahmen einer degenerativen Phase der Muskelatrophie zu erklären. Auch finden sich Riesenfaser in überwiegend heterogen atrophierenden Muskelproben regelmäßig in allen Muskelfaserbündeln sowohl peripher als auch in eher zentraler Position lokalisiert. Möglicherweise handelt es sich tatsächlich um reinnervierte Muskelfasern, die über den Weg einer kollateralen Nervenfaserspaltung reinnerviert worden sind. Doch ist es nur wenig verständlich, daß alle als 'Riesenfaser' erkannten Fasern in den untersuchten Proben eine Typ II-Fasercharakteristik besitzen und nicht auch in einigen Fällen 'Riesenfaser' mit Typ I-Fasercharakteristik auftreten. Daher sind auch myogenetische Unterschiede nicht auszuschließen (nach JAWOED et al., 1975), mit der Folge unterschiedlicher Reaktion nach Denervation.

Alterationen in der Faserstruktur, die das enzymatische Profil denervierter Fasern verändern, werden als Struktur anomalies von einigen Autoren beschrieben (im wesentlichen: DUBOWITZ und BROOKE, 1973; ENGEL, 1961, 1962; ENGEL et al., 1966; ENGEL, 1970). Als spezifische Anomalie bei neurogener Atrophie nach Denervation werden Targetfasern in Fasern mit Typ I-Charakteristik angesehen. Sie zeigen einen charakteristischen Aufbau mit einer zentralen Zone der Myofibrillendestruktion, in der keine Enzymaktivitäten nachweisbar sind (ENGEL, 1961; SCHOTLAND, 1969). Diese Struktur anomalies wird in keiner der Muskelproben des untersuchten Materials vorgefunden. Zwar finden sich regelmäßig in vielen Muskelproben Fasern, die einen fokalen Aktivitätsverlust aufweisen, doch wird in keinem der Fälle der charakteristische Aufbau von Targetfasern erkannt; dies trifft sowohl für die Auswertung enzymhistochemischer Proben als auch für die ultrastrukturell untersuchten Proben zu. Da Targetfasern als Phänomen des frühen Stadiums der Denervationsatrophie angesehen werden (ENGEL, 1961; SCHMITT, 1979) oder aber als Ausdruck einer bereits erfolgten Reinnervation zu werten sind (DE REUCK et al., 1977; DUBOWITZ, 1967c), wer-

den sie nicht in jedem Stadium der Denervationsatrophie erkennbar. Nach DE REUCK et al. (1977) handelt es sich bei dem Targetphänomen um eine reversible Veränderung. Aus diesen Angaben könnte sich erklären, daß das Targetphänomen nach den in dieser Arbeit gewählten Untersuchungszeiträumen nicht sichtbar wurde.

Denervierte Muskelfasern mit anderen Defekten in der enzymhistochemischen Darstellung finden sich vor allem nach 6 und 12 Wochen Versuchsdauer (Altersgruppen 2 und 3) in den hier untersuchten Muskelproben, aber auch in weniger regelmäßiger Ausprägung bzw. nur vereinzelt bereits nach 3 Wochen Versuchsdauer.

1. Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust: Sowohl in der ATPase- als auch in der SDH-Reaktion finden sich denervierte Fasern mit irregulär konfigurierten, fleckartigen Aufhellungen. Dieser fokale Verlust der Enzymaktivität könnte den in der Literatur beschriebenen 'Core-lesions' entsprechen, die im Rahmen myofibrillärer Myopathien vor allem bei der Central Core-Erkrankung des Menschen auftreten (SHY und MAGEE, 1956), die aber auch in späteren Stadien der Denervationsatrophie als Central Core Fibres oder Core-like Lesions im Muskel vorgefunden werden (ENGEL et al., 1966).

Auch ultrastrukturell konnten in einigen Muskelproben myofibrilläre Destruktionsherde nachgewiesen werden, die auf einen myofibrillären Zerfall deuten; eine lediglich zentrale ('Central Cores') Destruktion findet sich jedoch meist nicht, häufig sind größere Faserabschnitte in unregelmäßiger Ausdehnung betroffen.

2. Fasern mit subsarkolemmalen Läsionen, die in der SDH-Reaktion auffällig werden: Diese Fasern weisen einen ringartigen, subsarkolemmal lokalisierten Aktivitätsverlust auf. ROMANUL und HOGAN (1965) zeigen in ihren histochemischen Untersuchungen eine deutliche Abnahme oxydativer Enzymaktivitäten im de-

nervierten Muskel auf. Die höchste Abnahme beobachten sie subsarkolemmal im roten M. soleus. Dies korreliert nach GAUTHIER und DUNN (1973) mit der Abnahme der für Typ I-Fasern charakteristischen Mitochondrienaggregationen in subsarkolemmaler Position. Auch in dem in dieser Arbeit untersuchten Material fehlen in allen denervierten Muskelfasern (also auch bereits 3 Wochen nach Denervation) die in vielen Fasern der Kontrollmuskeln nachgewiesenen Mitochondrienaggregationen. Damit könnte der ringartige, subsarkolemmale Aktivitätsverlust auf einen Verlust von Mitochondrien aus der subsarkolemmalen Position im Zuge der Faseratrophie zurückzuführen sein.

Andere Fasern mit subsarkolemmalen Läsionen weisen keinen Aktivitätsverlust, sondern im Gegenteil einen intensiv angefärbten, homogenen Streifen in subsarkolemmaler Position auf. ENGEL (1970) und ENGEL et al. (1966) beschreiben vergleichbare Strukturanomalien nach Denervation bzw. bei neurogener Muskelatrophie, die als Fasern mit mitochondrialen Aggregaten beschrieben werden. Es soll sich dabei um Aggregationen vergrößerter Mitochondrien handeln, die infolge eines Defektes in der oxydativen Phosphorylierung eine besonders intensive Färbereaktion in der SDH-Reaktion produzieren. Diese Veränderungen finden sich nur in denervierten Typ I-Fasern.

Auch in einigen ultrastrukturell untersuchten Muskelproben dieser Arbeit sind subsarkolemmal kleinere Aggregationen von Mitochondrien nachweisbar, die vergrößert sind, allerdings im Sinne einer hydropischen Degeneration.

3. Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes:

Darunter fallen zum einen Fasern mit klümpchenartigen Ausfällungen des Reaktionsproduktes, die zum Teil grobfädig miteinander kontaktieren. Sie werden ebenfalls bei Darstellung oxydativer Enzyme erkennbar und könnten mit Fasern identisch sein, die als 'moth eaten fibres' angesprochen werden und als Folge einer Desintegration des intermyofibrillären Netzwerks mit fokalem Verlust und Anstieg der Färbeintensität entstehen

(ENGEL, 1970; ENGEL et al., 1966; PONGRATZ, 1976). Diese Fasern sind Folge einer passiven Akkumulation von Mitochondrien und anderer intermyofibrillärer Membrankomponenten durch den Abbruch myofibrillären Materials (ENGEL, 1970). Solche Beobachtungen sind als ultrastrukturelle Befunde auch in Muskelproben dieser Arbeit vorhanden. Dort liegen verstärkt Anteile des sarkotubulären Systems und Mitochondrien in der Muskelfaser in myofibrillenfreien Arealen.

Andere, kleine Fasern zeigen sich zunehmend von dem Reaktionsprodukt ausgefüllt, so daß die gesamte Faser eine sehr intensive Färbereaktion erhält, wie sie bei innervierten Normalfasern nie auftritt. Diese Fasern könnten denen in der Literatur beschriebenen small dark fibres entsprechen, die als charakteristischer Befund für einen neuropathischen Prozeß gelten (ARMBRUSTMACHER, 1983; DUBOWITZ und BROOKE, 1973; ENGEL et al., 1966). PONGRATZ (1976) sieht in ihrem Auftreten sowohl Zeichen eines beginnenden als auch progredienten Denervierungsprozesses.

Diese beschriebenen, enzymhistochemisch erkennbaren Defekte in denervierten Fasern führen zu einer mangelhaften Fasertypenidentifizierbarkeit, da wesentliche Zellorganellen der denervierten Muskelfasern degenerativ verändert werden. Dies wird durch die Bewertung der histologischen und ultrastrukturellen Befunde bestätigt.

Der myofibrilläre Apparat als spezifische und wichtigste Struktur der Muskelfaser weist nach Denervation eine progressive Myofibrillenatrophie und -reduktion auf. Dies trifft auf den adulten Muskel zu (MILEDI und SLATER, 1969; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963; STONNINGTON und ENGEL, 1974 u.a.) und wird auch im wachsenden Muskel beobachtet (SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972; SCHIAFFINO und SETTEMBRINI, 1970). Hinweise für eine einfache und numerische Atrophie der Myofibrillen sind sowohl histologisch (Auflockerung der COHNHEIM'schen Felderung, Reduktion der KÖLLIKER'schen Säulen) als auch ultrastrukturell

in allen denervierten Muskelproben nachweisbar. Dabei sind die Muskelfasern einer Muskelprobe in unterschiedlicher Intensität von der Atrophie betroffen, die den myofibrillären Apparat betrifft. Das berichten auch PELLEGRINO und FRANZINI (1963) für die denervierten Muskelfasern ihres Materials. An ultrastrukturellen Bildern des hier untersuchten denervierten M. semitendinosus kann der Fortgang der Myofibrillenatrophie gut erkannt werden. Aus dicht gebündelten Myofibrillen biegen einzelne Filamente aus der Peripherie der Myofibrille in das intermyofibrilläre Sarkoplasma ab und haben eine Auffaserung und Aufsplitterung einzelner Sarkomere zur Folge (1); in zunehmender Anzahl zeigen immer mehr Sarkomere einer Myofibrille eine sanduhrförmige Struktur, der intermyofibrilläre Raum erscheint erweitert. Dies drückt sich auch in Querschnittsbildern aus, in denen die charakteristische Fibrillenstruktur verlorenggeht (2); schließlich verlieren sich einzelne Sarkomere aus dem Myofibrillenverband und deuten den Verlust der ganzen Myofibrille aus der atrophierenden Faser an (3). Dieser Vorgang wird auch von anderen Autoren nach Denervation in prinzipiell gleicher Art beobachtet (MILEDI und SLATER, 1969; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). Differenzen gibt es in der Frage, ob Typ II- und Typ I-Fasern sich im Ausmaß der Entbündelung von Myofibrillen unterscheiden. GAUTHIER und DUNN (1973) und TOMANEK und LUND (1973) sehen einen ausgeprägteren Untergang von Myofilamenten in Typ II-Fasern, CULLEN und PLUSKAL (1977) dagegen sehen Typ I-Fasern stärker betroffen.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sind, soweit identifizierbar, sowohl Typ II- als auch Typ I-Fasern mit vergleichbarer Intensität betroffen; hier fallen Unterschiede eher zwischen Typ II-Fasern einer Probe auf, die sehr deutliche Alterationen des myofibrillären Apparates aufweisen können, und andere, die nur gering ausgeprägte Veränderungen zeigen. Analoges gilt auch für die Typ I-Fasern.

Wesentlich in vielen Muskelproben sind weitere Veränderungen, die sich als Unregelmäßigkeiten in der Sarkomerperiodik und als Veränderungen im Bandenmuster der Sarkomere darstellen,

die auf Störungen im Kontraktionsmechanismus der betroffenen Fasern hindeuten (BERGMANN, 1976). Solche Faseränderungen werden in ihren histologischen Ausprägungen von JAKUPIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK (1974) bei Denervationsatrophie gefunden, werden jedoch ansonsten in der Literatur nicht näher erwähnt. Veränderungen im Bandenmuster entstehen durch Hyperkontrakturen, bei denen die Myofilamente in den Z-Streifenbereich penetrieren und diesen verbreitern.

Die Sarkomerperiodik wird innerhalb der hyperkontrahierten Fasersegmente stark verkürzt; zwischen den Kontraktionsstreifen dagegen unterliegt sie einer starken Dehnung. Diese Kontraktionsstreifen sind als Hinweis für eine segmentale Faserdegeneration zu werten und führen schließlich zu einer myofibrillären Degeneration (Myofibrillenzerfall, wirres Filamentmuster) und intrazellulären fokalen Nekrosen (ADAMS, 1975, SCHRÖDER, 1982).

Die ultrastrukturellen Beobachtungen finden ihr Äquivalent in hyalinen Faserarealen und hyalinen Streifen in vielen histologischen Präparaten. Ob es sich bei den in einigen Muskelproben in hohem Ausmaß beobachteten hyalinen Streifen in allen Fällen um echte intravitale Ereignisse oder ob es sich um lediglich NAGEOTTE'sche Kontraktionsstreifen handelt (extreme Kontraktion während der Fixation), ist nicht sicher zu entscheiden. Doch sprechen die vielfach ultrastrukturell nachgewiesenen Hyperkontrakturen dafür, daß es sich in vielen Fällen um echte degenerative Veränderungen handeln dürfte. Auf die NAGEOTTE'schen Kontraktionsstreifen weisen auch JAKUPIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK (1974) bei Denervationsatrophie hin. Parallel beschreiben sie Fasersegmente, die einen Verlust an normaler Architektur des kontraktiven Materials mit Desorganisationen aufweisen, die sich verstärkt anfärben, in der Ausdehnung variieren und ein 'welliges' Querstreifungsmuster enthalten.

Die histologischen und ultrastrukturellen Ergebnisse deuten auf ein hohes Ausmaß an degenerativen Faseränderungen hin,

die bereits 3 Wochen nach Denervation erkennbar werden und besonders nach 6 Wochen für einige Versuchstiere sehr intensiv ausgeprägt sein können. Dabei spielen individuelle Unterschiede zwischen den Versuchstieren einer Altersgruppe eine größere Rolle als Unterschiede zwischen den untersuchten Muskeln. Auch nach 12 Wochen Versuchsdauer sind degenerative Faserveränderungen ein regelmäßiger und z.T. häufiger Befund. Doch sind sie im Vergleich zu den 6 Wochen nach Denervation untersuchten Muskelproben vielfach in geringerer Intensität auffällig. Auch ADAMS (1975) und GUTMANN und ZELENÄ (1962) sehen im Auftreten degenerativer Faserveränderungen in denervierten Muskelfasern einen wichtigen Befund, der aufzeigt, daß bei andauernder Denervation zunehmend irreversible Faserveränderungen in denervierten atrophischen Fasern eintreten und zu deren Untergang führen. Sie sehen die degenerative Phase im Anschluß an die einfache Atrophie und somit zeitlich im Rahmen einer chronischen Denervationsatrophie. Diese Einteilung kann in der Art nicht ohne weiteres auf den wachsenden, denervierten Schweinemuskel übernommen werden, da hier parallel neben Vorgängen, die überwiegend einer einfachen Faseratrophie zuzuordnen sind, in den denervierten Muskelfasern bereits nach 3 Wochen Versuchsdauer verstärkt segmentale Degenerationen offensichtlich werden, die bei allen Versuchstieren beobachtet werden können. Zwar ist mit Einschränkungen die Einteilung von WECHSLER (1966) anhand der progressiven Myofibrillenalteration anwendbar, doch nicht in zeitlicher Folge für alle denervierten Muskelfasern eines Muskels gleich, sondern es finden sich in einer Muskelprobe denervierte Muskelfasern, die lediglich eine einfache Atrophie (Phase 1), andere, die eine 'Entdifferenzierungsatrophie' (Phase 2) und solche, die eine 'degenerative' Atrophie (Phase 3) aufzeigen.

Neben den Alterationen des myofibrillären Apparates ist es für die Beurteilung des Gesamtzustandes der denervierten Muskelfaser von großem Wert, weitere Zellorganellen zu beachten.

So weisen die Muskelzellkerne eine dichtere Kernlagerung auf, Kernketten und Kernhaufen sind zu beobachten. In vielen Fällen

zeigt sich in den denervierten Muskelfasern eine zentrale Lokalisation der Muskelzellkerne. Mit zunehmener Atrophie bzw. Degeneration der denervierten Fasern zeigen auch die Kerne Hinweise auf eine verminderte Aktivität; ultrastrukturell werden kleinere Chromatinaggregationen im Kernplasma neben deutlichen Chromatinschollen angetroffen. Zusätzlich fallen in häufig marginaler Lokalisation deutliche Nukleoli auf. Die Heterochromatinstruktur und deutlichen Nukleoli können als Zeichen einer metabolischen Inaktivität dieser Muskelzellkerne gewertet werden.

Ultrastrukturell sind in hohem Maße Kernmembranfaltungen auffällig, die zur Ausbildung von Kerntaschen, Kernmembraninvaginationen und Kernfortsätzen in das umgebende Zytoplasma führen können. Sie sind Ausdruck einer Kernschrumpfung und können zur Separierung des Zellkernes in zwei oder mehrere Anteile mit dem Bild einer Kernfragmentation führen. Kernmembranfaltungen mit der Folge einer Kernfragmentation werden auch von LEE und ALTSCHUL (1963) und MANOLOV und OVTCHAROFF (1973) bei einer Denervationsatrophie beschrieben, die diese Befunde vor allem im Rahmen degenerativer Faserschäden an denervierten Muskelfasern erheben.

Zusätzlich werden histologisch in den denervierten Muskelfasern des wachsenden Schweinemuskels Zellkernpyknosen beobachtet, die im Rahmen der chronischen Denervationsatrophie auch von BOWDEN und GUTMANN (1944), GUTMANN und ZELENÄ (1962), LEE und ALTSCHUL (1963) und TOWER (1935, 1939) beschrieben werden.

Eine Erweiterung des perinukleären Raumes (Kernhöfe) ist ein häufiger Befund und deutlich in Fasern mit starken Myofibrillenalterationen. Dieser Bereich kann vesikulierte Membransysteme enthalten, wie sie bei vakuolärer und hydropischer Degeneration des Sarkoplasmas auffällig werden, oder aber dicht mit Zellorganellen (prominente Golgikomplexe, Proliferationen des sarkotubulären Systems) besetzt sein. Erweiterungen des perinukleären Raumes in denervierten Muskelfasern werden auch

bei JAKUBIEC-PUKA und LASKOWSKA-BOZEK (1974) und MANOLOV und OVTSCHAROFF (1973) beschrieben.

Zellkerne denervierter Muskelfasern im wachsenden Schweinemuskel zeigen somit in überwiegender Anzahl Zeichen einer herabgesetzten metabolischen Aktivität und Zeichen einer Degeneration (Fragmentation, Pyknose).

Satellitenzellen, denen eine große Bedeutung als teilungsfähiges Reservematerial im Skelettmuskel zukommen soll (KRSTIC, 1978; McGEACHIE und ALLBROOK, 1978) und denen bei Denervationsatrophie eine besondere Bedeutung zugesprochen wird (FIDZIANSKA et al., 1974; HESS und ROSNER, 1970; SCHULTZ, 1978), werden in dem hier untersuchten Material nur selten sicher identifiziert; in diesen Fällen zeigen sie allerdings Zeichen einer erhöhten Aktivität. Hinweise auf eine Migration in den Interzellularraum, auf Proliferation und Fusion zu Myotuben (SCHULTZ, 1978) sind in den ultrastrukturell untersuchten Proben im wachsenden, denervierten Muskel des Schweines nicht auffällig.

Eng gekoppelt mit dem Ausmaß myofibrillärer Alterationen finden sich in denervierten Muskelfasern in vermindertem und häufig nur noch geringem Ausmaß Mitochondrien. Degeneration (partieller und totaler Hydrops) und Verlust von Mitochondrien ist in den Fällen deutlich ausgeprägt, in denen die myofibrilläre Degeneration (Hyperkontrakturen, Myofibrillenzerfall) und Atrophie fortgeschritten sind. Subsarkolemmale Mitochondrienaggregationen (wie in Typ I-Fasern) finden sich auch in den tiefen, normalerweise Typ I-faserreichen Muskelproben des M. semitendinosus nicht mehr, was alle untersuchten Proben der 3 verschiedenen Versuchszeiträume betrifft. In manchen Proben werden allerdings subsarkolemmal hydropisch-vakuolär degenerierte Mitochondrienaggregate auffällig. Analoge Beobachtungen werden auch von anderen Autoren publiziert (JIRMANOVA und ZELENA, 1970; MUSCATELLO und PATRIARCA, 1968; MILEDI und SLATER, 1969 u.a.), wobei auch von PELLEGRINO und FRANZINI (1963) die

mitochondrialen Veränderungen primär im Zusammenhang mit dem Grad der Alterationen des myofibrillären Apparates gesehen werden. Kleinere, z.T. deutlich degenerierte Mitochondrienakkumulationen werden auch im Material von STONNINGTON und ENGEL (1973) beschrieben und GAUTHIER und DUNN (1973) weisen auf bestimmte Folgen in der enzymhistochemischen Darstellung oxydativer Enzyme hin, die bereits im Rahmen der enzymhistochemischen Defekte denervierter Muskelfasern angesprochen wurden.

Charakteristische Veränderungen für eine neurogene Muskelatrophie werden bei der Beurteilung des sarkotubulären Systems erkannt. Im Zuge der myofibrillären Alterationen treten subsarkolemme, perinukleäre und intermyofibrilläre Sarkoplasmabezirke verstärkt hervor. Das sarkotubuläre System verliert mit zunehmender Faseratrophie seine strenge stereometrische Organisation und tritt in den myofibrillenfreien Arealen verstärkt in Erscheinung. Das hohe Maß an kleinen, z.T. knäuelartig zusammenliegenden Tubuli, die in einer denervierten Faser des untersuchten Materials das gesamte Sarkoplasma massiv ausfüllen, weist auf eine aktive Proliferation dieser Schlauchsysteme hin, die in diesem Fall als verminöse Proliferation in Erscheinung treten. Daß gerade dieses, für die Muskulatur charakteristische System nicht mit den Myofibrillen eliminiert wird, findet in der Literatur keine rechte Erklärung. Für SCHIAFFINO und SETTEMBRINI (1970) könnte dies auf eine gewisse Unabhängigkeit des sarkotubulären Systems von der Denervation hindeuten, wobei die an den Myofibrillen orientierte Organisation jedoch nicht erreicht wird. Auch spricht die Hypertrophie bzw. Hyperplasie nach diesen Autoren gegen die These, daß Denervation eine Entdifferenzierung der Faser bewirkt, wie dies z.B. nach biochemischen und enzymhistochemischen Untersuchungen angedeutet wird (HOGAN et al., 1965, sehen eine 'metabolische Entdifferenzierung').

Das Auftreten von die denervierte Faser ungeordnet durchziehenden Triaden, Pentaden und Septaden und honigwabenartigen Strukturen, die sich von dem T-System ableiten (GORI, 1972),

sind weitere charakteristische Befunde einer neurogenen Muskelatrophie, wobei der Nachweis von honigwabenartigen Strukturen ('honeycomb structures') für GORI (1972) sogar als spezifischer Hinweis auf eine neurogene Ursache gewertet werden darf. Retikuläre Proliferationen des T-Systems als solche dürfen jedoch nicht als spezifischer Hinweis auf eine neurogene Ursache gewertet werden (SHAFIQ et al., 1967; SCHRÖDER und ADAMS, 1968), da sie auch bei anderen Myopathien auftreten.

Helikale Komplexe, die Ausdruck einer Hyperplasie lateraler Komponenten der Triaden sind (nach GORI, 1972) und auch von anderen Autoren nach Denervation beschrieben werden (MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1974; MILEDI und SLATER, 1969), werden in keiner der untersuchten Muskelproben im wachsenden, denervierten Schweinemuskel vorgefunden.

Vesikulation und Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums sind häufige Befunde und fallen in den Faserarealen besonders auf, in denen eine sarkoplasmatische Degeneration bereits fortgeschritten ist. In den Sarkoplasmabezirken, in denen praktisch keine Zellorganellen mehr nachweisbar bleiben, fehlen in der Regel auch Komponenten des sarkotubulären Systems. Hydropisch-vakuoläre Degenerationen sind auch Ergebnisse, die von SCHIAFFINO und SETTEMBRINI (1970) und TOMANEK und LUND (1973) publiziert werden. Dilatationen des sarkoplasmatischen Retikulums sehen ENGEL et al. (1966) als einen der Befunde an, die wesentlich an der Ausprägung histologisch und enzymhistochemisch erkennbarer, vakuolisierter Fasern beteiligt sind. Vakuolisierte Muskelfasern sind auch ein regelmäßiger Befund in den untersuchten Muskelproben dieser Arbeit.

Wesentlich für die Progredienz der Faseratrophie und -degeneration ist die Bewertung der Struktur des Sarkolemms. Bei Denervationsatrophie werden Sarkolemminvaginationen regelmäßig, z.T. tief in die Faser hinein beobachtet (MANOLOV und OVTSCHAROFF, 1974; MILEDI und SLATER, 1969; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963). Sie sind in jeder Altersgruppe im wachsenden, dener-

vierten Schweinemuskel zu beobachten, reichen bis an erhaltene Myofibrillen heran und scheinen einzelne, myofibrillenfreie Sarkoplasmaanteile abzuschneiden. Bei vollständigem Myofibrillenverlust aus der denervierten Faser scheinen die Sarkolemm-invasionen die ganze Faser in ihrer Breite zu durchziehen; dies könnte zu der auch in der Literatur erwähnten Faserfragmentation führen (TOMANEK und LUND, 1973). Tatsächlich sind auch in den untersuchten Muskelproben im interzellulären Raum kleinere, unregelmäßig konfigurierte Sarkoplasmaanteile nachweisbar, die vollständig von einem Plasmalemm und der Lamina externa umgeben sind und abgeschnittene Faserfragmente darstellen könnten. Der Nachweis ovoider und hyaliner Faseranteile im histologischen Schnitt, vor allem in der letzten Altersgruppe, könnte ebenfalls Ausdruck einer Faserfragmentation sein, die das terminale Stadium der neurogen-atrophierten Faser darstellen soll und beschrieben wird (ADAMS, 1975; TOMANEK und LUND, 1973).

Als Zeichen eines verstärkten Stoffaustausches zwischen atrophierender Faser und Interzellularraum wird das Auftreten von pinozytotischen Vesikeln unter dem Plasmalemm angesehen (GUBA et al., 1977; PELLEGRINO und FRANZINI, 1963), die auch in den untersuchten Muskelproben sowohl nach 3 als auch nach 6 und 12 Wochen Versuchsdauer angetroffen werden.

Ektoplemmale Prozesse, wie sie von MILEDI und SLATER (1969), MANOLOV und OVTSCHAROFF (1974) und SCHRODT et al. (1965) nach Denervation als Ablösung der Basalmembran vom Plasmalemm beschrieben werden, sind im wachsenden, denervierten Schweinemuskel nur in einem Fall, ansonsten aber nicht sicher zu erkennen.

Im Rahmen der Denervationsatrophie finden auch die Reaktionen des lysosomalen Systems besonderes Interesse, insbesondere mit der Fragestellung, welche Rolle sie beim Abbau der Myofibrillen spielen. Nach SCHIAFFINO und HANZLIKOVÁ (1972) führt Denervation zu einer Aktivierung des lysosomalen Systems unter

Neubildung von Lysosomen und Aktivierung intrazellulärer Verdauungsprozesse. Dabei ist die deutliche Zunahme von Lysosomen von der myofibrillären Atrophie und Degeneration abhängig und dann hoch, wenn diese fortgeschritten ist, was als sekundäre Reaktion auf die Akkumulation myofilamentärer Abbauprodukte zu werten ist (PELLEGRINO und FRANZINI, 1963, SCHIAFFINO und HANZLIKOVA, 1972). Parallel zeigt sich eine Hypertrophie des Golgiapparates. Eine Aktivierung des lysosomalen Systems wird auch im wachsenden, denervierten Schweinemuskel angetroffen. SCHIAFFINO und HANZLIKOVA (1972), WECHSLER (1966) und CULLEN und PLUSKAL (1977) vermuten, daß die primären Mechanismen, die den Myofibrillenabbau bedingen, extralysosomal lokalisiert sind (Ca^{2+} -Protease?) und nur als Folge der Anhäufung von Abbauprodukten der Myofilamente im Sarkoplasma die Formation neuer Lysosomen (überwiegend Autophagosomen) stimuliert wird. Zusätzlich wäre denkbar, daß Lysosomen Proteasen freisetzen, die extralysosomal im Sarkoplasma wirksam werden und Myofilamente aus dem Myofibrillenverband herauslösen. Ein Nachweis von myofibrillären Strukturbestandteilen in Autophagosomen gelang in keinem der untersuchten Fälle.

Als Zeichen einer erhöhten Proteinsynthese werten ENGEL und STONNINGTON (1974) und GAUTHIER und DUNN (1973) den Nachweis von Ribosomen in ihrem Material, wobei es sich hierbei hauptsächlich um die Bildung von Acetylcholin(ACh)-Rezeptorproteinen handeln soll. TIPNIS und MALHOTRA (1976) weisen nach Denervation Aggregationen kleinster Partikel nach, die in derselben Zeit nach Denervation auftreten, in denen die Muskelmembran gegenüber ACh eine erhöhte Empfindlichkeit besitzt (siehe AXELSSON und THESLEFF, 1959; LÖMO und ROSENTHAL, 1972) und in der subsarkolemmal und perinukleär Ribosomenakkumulationen nachweisbar sind (ENGEL und STONNINGTON, 1974). Die von TIPNIS und MALHOTRA (1976) nachgewiesenen, kleinsten Partikel sollen derartige ACh-Rezeptorproteine darstellen. Vor allem nach 3 Wochen Versuchsdauer können auch in dem für diese Arbeit vorliegenden Material polysomale Anordnungen von Ribosomen nachgewiesen werden. Ob es sich auch hier um den Ausdruck

einer erhöhten Proteinsynthese handelt, ist zweifelhaft; vielmehr könnte der hohe Gehalt an freien Ribosomen darauf hinweisen, daß in der denervierten Muskelfaser kein Kontakt zum vesikulierten endoplasmatischen Retikulum aufgenommen wird und somit eine Proteinsynthese nicht stattfindet. Somit fehlen sichere Hinweise auf eine mögliche Bildung von ACh-Rezeptorproteinen.

Andere sarkoplasmatische Granula stellen Glykogengranula dar, die in sehr variierendem Ausmaß in den denervierten Muskelfasern auftreten ohne besonderen Bezug zu der Versuchsdauer. Auch aus dem unregelmäßigen Ausfall der PAS-Reaktionen kann kein Hinweis auf einen Anstieg oder Abfall des Glykogengehaltes gefunden werden. Zum Glykogengehalt werden auch in der Literatur widersprüchliche Beobachtungen publiziert: sowohl ein Abfall nach Denervation (HOGENHUIS und ENGEL, 1965; NACHMIAS und PADYKULA, 1958) als auch eine Zunahme (MANOLOV und OVT-SCHAROFF, 1974; MUSCATELLO und PATRIARCA, 1968) werden beschrieben.

Zu den Reaktionen des interstitiellen Bindegewebes wurde bereits im Zusammenhang mit dem absoluten Gewichtszuwachs eingegangen. Der denervierte Muskel zeigt nach 6 Wochen eine ausgeprägte Myofibrose, die die meisten Muskelproben betrifft. Besonders deutlich und regelmäßig findet sie sich nach 12 Wochen Versuchsdauer. Eine interstitielle Lipomatose ist vor allem nach 12 Wochen Versuchsdauer massiv in vielen Fällen ausgeprägt; viele Muskelfasern scheinen durch Fettzellen ersetzt. Diese Befunde stimmen mit Ergebnissen anderer Autoren überein, die ebenfalls mit fortschreitender Denervationsatrophie umfangreiche mesenchymale und lipomatöse Proliferationen beschreiben (ADAMS, 1975; GUTMANN und ZELENKA, 1962; TOWER, 1935, 1939; WECHSLER und HAGER, 1961; TOMANEK und LUND, 1973). Nach den Beschreibungen von ADAMS (1975) ist im wachsenden, denervierten Muskel, insbesondere in den oberflächlichen Muskelabschnitten des in dieser Arbeit untersuchten Materials, nach 12 Wochen bereits das letzte Stadium der Denervationsatrophie er-

reicht, in dem degenerierte und untergegangene atrophische Muskelfasern von mesenchymalen und lipomatösen Proliferationen ersetzt sind.

Im Ausmaß scheinen degenerative Faserveränderungen nach den Befunden dieser Arbeit frühzeitiger und intensiver denervierte Fasern des Schweinemuskels zu betreffen, als dies nach Literaturangaben zu erwarten wäre. So kennzeichnet sich die Atrophie nach experimenteller Denervation zwischen der 3. und 12. Versuchswoche durch eine parallele Existenz atrophischer und degenerativer Muskelfaserveränderungen, die bereits 3 Wochen nach Denervation sehr deutlich in Erscheinung treten können; für das hohe Maß an degenerativen Veränderungen dürfte das schnelle Muskelwachstum der untersuchten Schweine eine wesentliche Rolle spielen.

Die Art der vorgefundenen Veränderungen gleicht den charakteristischen Befunden einer Denervationsatrophie, die in histologischen, enzymhistochemischen und ultrastrukturellen Untersuchungen für andere Tiere und Muskeln sowohl im adulten als auch im wachsenden Zustand beschrieben werden.

Die Tabelle 30 zeigt die wichtigsten Veränderungen nach experimenteller Denervation in den untersuchten Muskeln in bezug auf die 3 gewählten Versuchszeiträume. Dabei bedeutet +, daß die Veränderungen insgesamt deutlich vorhanden sind, (+), daß die Veränderungen nur geringer ausgeprägt auftreten und -, daß sie weitgehend fehlen.

Tab. 30:

Die wesentlichen Veränderungen im wachsenden Schweine-
muskel nach experimenteller Denervation;

	V e r s u c h s d a u e r		
	20 - 22 Tage	41 - 43 Tage	82 - 84 Tage
Fasergrößenabnahme	+	+	+
Fasergrößenverteilung			
- uniform	+	+	+
- heterogen	(+)	+	+
Typ II - Atrophie	+	+	+
Typ I - Atrophie	+	+	+
zunehmende Kalibervariation	-	(+)	+
Verlust der Faserdifferenz.			
- Typ II/ Typ I (ATPase - Darstellung)	-	+	+
- Typ IIB/ Typ IIA + Typ I (SDH' - Reaktion)	+	+	+
Myofibrose	(+)/ -	+	+
interstitielle Lipomatose	(+)/ -	(+)	+
Myofibrillen			
- Atrophie (Aufl.d.Cohnheim' schen Feld.; Reduktion d. Köl liker'schen Säulen)	+	+	+
- Degeneration (hyaline Zellareale,hyaline Streifen, hydropische Schwellung, intrazelluläre fok. Nekrose)	+	+	+
Zellkerne (Kernmembranfalt., Pyknose, perinukleäre Höfe)	(+)	+	+

Tab. 30:

Fortsetzung;

	V e r s u c h s d a u e r		
	20 - 22 Tage	41 - 43 Tage	82 - 84 Tage
Mitochondrien (Vakuolisierung, numerische Atrophie)	(+)	+	+
S - T - System (Hypertrophie/ - plasie, Desorganisation, Pentaden, Septaden, honig- wabenähnliche Strukturen)	+	+	+
S - T - System (Vesikulation, Dilatation)	(+)	+	+
Sarkolemm (spaltförmige Ein- buchtungen, Septierung d. Muskelfaser)	(+)	+	+
Lysosomen (vermehrt, promi- nente Golgikomplexe)	+	+	+
frei Ribosomen	+	-	-
Glykogengranula	+ / -	+ / -	+ / -
vakuolisierte Fasern	(+)/ -	+	+
Faserdefekte in d. enzymhisto- chemischen Darstellung			
- fokaler Aktivitätsverlust	(+)	+	+
- subsarkolemmale Läsionen	(+)	+	+
- fokale Kondensation des Reaktionsproduktes	(+)	+	+
- kleine Fasern mit erhöhter oxydativer Aktivität	(+)/ -	+	+
- Targetfasern	-	-	-

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß der experimentellen Denervation wurde am M. semitendinosus, M. biceps femoris und M. semimembranosus von 21 Schweinen der Deutschen Landrasse im Alter von 52 - 138 Tagen untersucht, wobei die Dauer der Denervation im Mittel 21, 42 und 83 Tage betrug.

Die denervierten Muskeln nahmen vermindert an Gewicht zu. Die Faserkaliber nahmen bei den Typ II- und Typ I-Muskelfasern ab (gemischte Faseratrophie). Myofibrose und interstitielle Lipomatose sind für die Gewichtszunahme der Muskeln trotz der Faserkaliberabnahme verantwortlich. Es werden zwei verschiedene Fasergrößenverteilungsmuster im denervierten Muskel beobachtet, die in den Muskelfaserbündeln zu dem Bild einer uniformen oder heterogenen Faseratrophie führen; aus einem Vergleich der Variabilitätskoeffizienten kann für den überwiegenden Teil der untersuchten Muskelproben eine Tendenz zur Zunahme der Kalibervariation mit zunehmender Versuchsdauer erkannt werden.

Wesentliche Ergebnisse der enzymhistochemischen Untersuchungen stellen die mangelhafte Fasertypendifferenzierbarkeit nach einer Versuchsdauer von 42 und 83 Tagen und der Verlust der für das Schwein charakteristischen Fasertypengruppierung und Fasertypenanordnung dar. Nach 21 Tagen Versuchsdauer können mit der ATPase-Reaktion Typ II- und Typ I-Fasern noch gut unterschieden werden; dagegen können Fasertypen in der SDH-Reaktion bereits nach diesem Zeitraum nicht mehr sicher identifiziert werden. Als enzymhistochemisch erkennbare Strukturanomalien werden Fasern mit fokalem Aktivitätsverlust, Fasern mit subsarkolemmalen Läsionen und Fasern mit fokaler Kondensation des Reaktionsproduktes nachgewiesen. Histologisch werden neben den deutlichen Zeichen einer Atrophie (Auflockerung der COHNHEIM'schen Felerung, Reduktion der KÖLLIKER'schen Säulen) in hohem Maße weitere regressive Faseränderungen vorgefunden, die bereits nach 20-22 Tagen Versuchsdauer sehr deutlich ausgeprägt sein können (hyaline und vakuoläre Zellareale, hyaline Streifen, hydropische Schwellung, intrazelluläre fokale Nekrose).

Ultrastrukturell werden Myofibrillenalterationen als Atrophie und Degeneration (Hyperkontraktionen, verwaschene und verbreiterte Z-Streifen, Verlust der M- und I-Bänder, ungeordneter Myofibrillenzerfall) beschrieben; Strukturveränderungen betreffen die Zellkerne (Kernmembranfaltungen, Anzeichen herabgesetzter metabolischer Aktivität), die Mitochondrien (numerische Atrophie, Vakuolisierung), das sarkotubuläre System (Hypertrophie/-plasie, Desorganisation, Vesikulation und Dilatation), das Sarkolemm (spaltförmige Einbuchtungen mit Septierung der atrophischen Muskelfaser), die Lysosomen (Anzeichen erhöhter lysosomaler Aktivität) und die sarkoplasmatischen Granula (freie Ribosomen, variierender Glykogengranulagehalt).

Die Befunde nach experimenteller Denervation sprechen für die Parallelität atrophischer und degenerativer Veränderungen. Dabei wird die Schnellwüchsigkeit der Schweinemuskulatur als einer der wesentlichen Gründe für die ausgeprägten degenerativen Faserveränderungen angesehen.

F. SUMMARY

Twenty-one pigs (Deutsche Landrasse) between 52 and 138 days of age were used to examine the influence of experimental denervation on the M. semitendinosus, M. biceps femoris and M. semimembranosus 21, 42 und 83 days (average time) after denervation.

The denervated muscles gained in weight on a much fewer rate as compared control muscles. The mean fibre areas of Typ II- and Typ I-fibres decreased (Typ II- and Typ I-atrophy). Myofibrosis and fat cell accumulation are discussed to be the reasons for the gain in weight despite of fibre atrophy. There were observed fascicles with an uniform and heterogene type of atrophy; most of the examined muscle samples show a tendency for an increase of variation in size of fibres with progressing denervation.

Main results of histochemical investigations are: fibre type identification is poor or impossible as most of the fibres loose their distinguishing histochemical properties 42 and 83 days after denervation. The type grouping arrangement as seen in normal porcine muscle is lost in denervated muscles. 21 days post denervation an identification is still possible using the myofibrillar ATPase-reaction. The reaction for succinate dehydrogenase (SDH) is changed, so a reliable identification is lacking after the same period. Histochemical defective fibres are described as fibres with focal loss of activity, fibres with subsarcolemmal lesions and fibres with focal condensation of products of reaction.

Histologically signs of atrophy (dispersing of COHNHEIM's areas, reduction of KÖLLIKER's columns) and a high rate of more regressive fibre changes are found which are evident in all periods examined (hyaline and vacuolar cell areas, irregular hyaline striations, hydropic degeneration, intracellular focal necrosis).

Electron microscopic results are: alteration of myofibril structure which is observed as atrophy and degeneration (extreme contraction, loss of M- and I-lines, indistinct and wider Z-lines, disarranged break down of myofibrils); changes in muscle nuclei (invaginations of nuclear envelope, signs of decreased nuclear activity); changes in mitochondria contents (numerical atrophy) and structure (vacuolisation); changes of sarcoplasmic reticulum (hypertrophy/-plasia, disorganisation, vesiculation and dilatation) and sarcolemma (deep invaginations with segmentation of atrophic fibres); lysosomes are prominent (signs of increased lysosomal activity) and sarcoplasmic granules are observed (free ribosomes, variable contents of glycogen granules).

The results show a parallelism of atrophic and degenerative changes after experimental denervation. The high growth rate of porcine muscles is discussed to be the main cause for these distinct degenerative changes at all time periods examined post denervation.

G. BILDTEIL

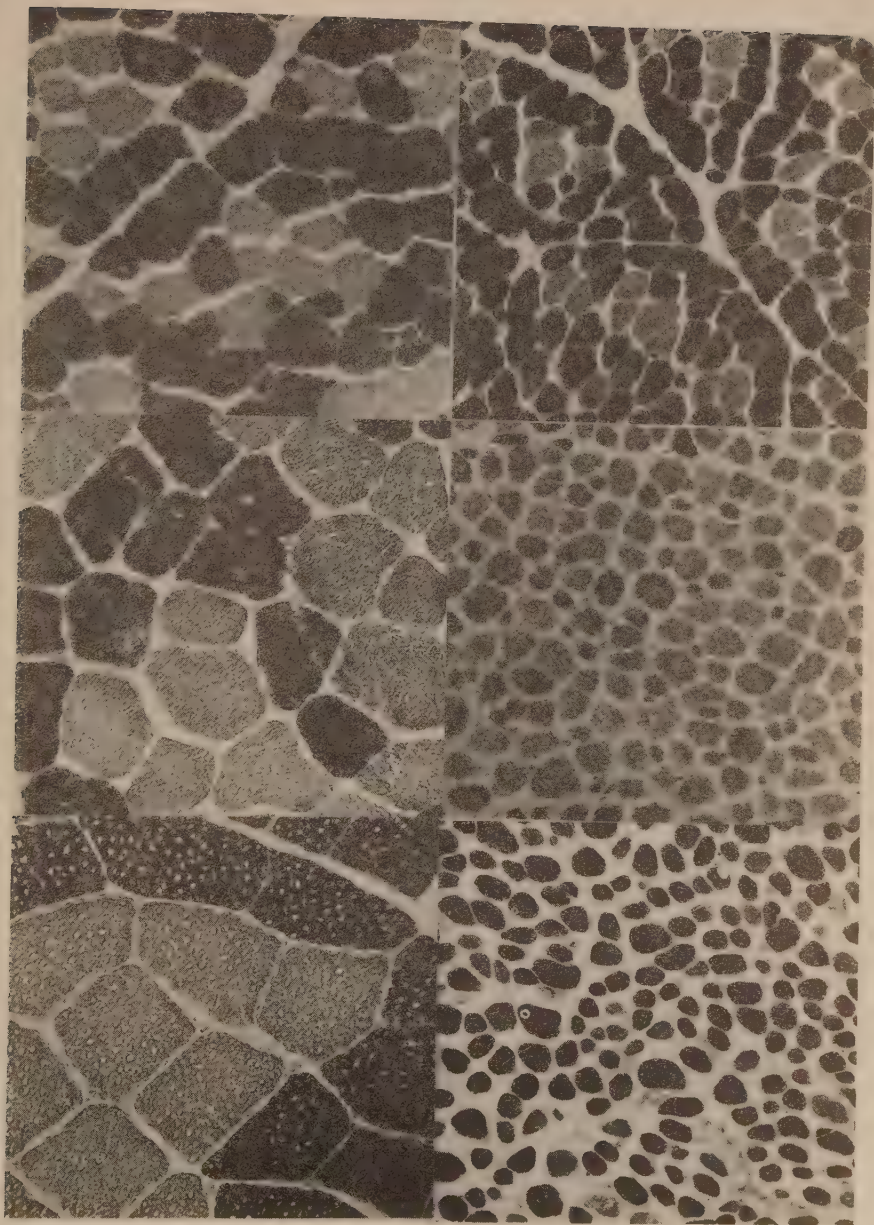
Abb. 1:

Entwicklung von Fasergrößen und Ausfall der ATPase -
Reaktion im M. biceps femoris (tiefe Muskellage).

Rechte Seite: M. biceps femoris nach 3, 6 und 12 Wochen
andauernder Denervation.

Linke Seite: M. biceps femoris bei gleichalten Kontroll-
tieren.

100 - fache Vergrößerung



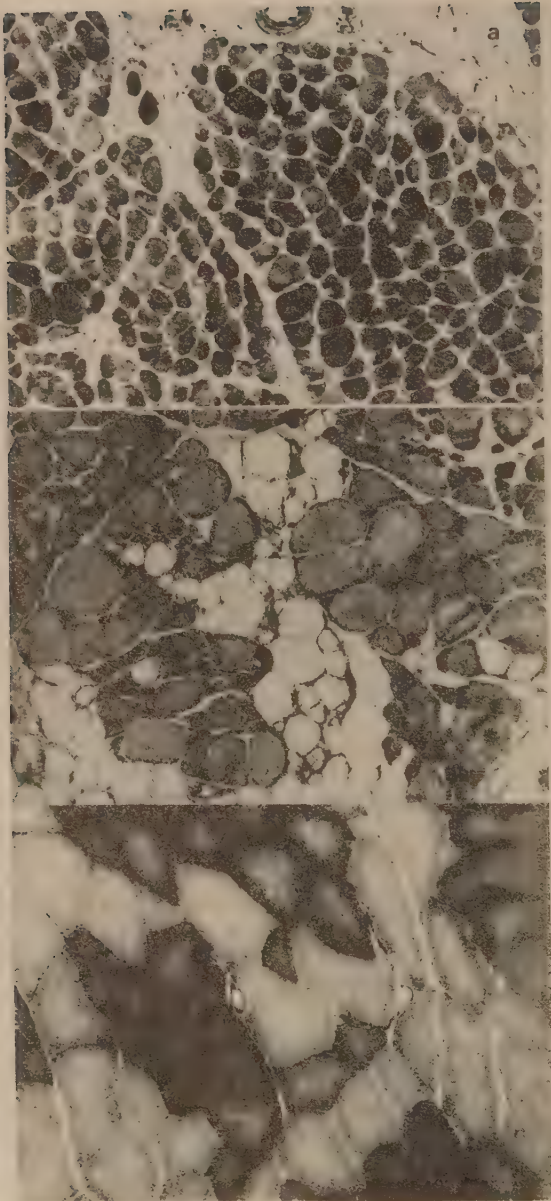


Abb. 2:
Fasergrößenver-
teilung in der
SDH - Reaktion
nach 12 Wochen
andauernder Dener-
vation im M. semi-
membranosus (tiefe
Muskellage).
a) uniforme Faser-
größenverteilung
b) heterogene Fa-
sergrößenvertei-
lung mit größeren
Faserquerschnitten
umgeben von stärke-
rer atrophierten
Fasern; intersti-
tielle Lipomatose
c) M. semimembra-
nosus eines gleich-
alten Kontroll-
tieres.

100 - fache Ver-
größerung

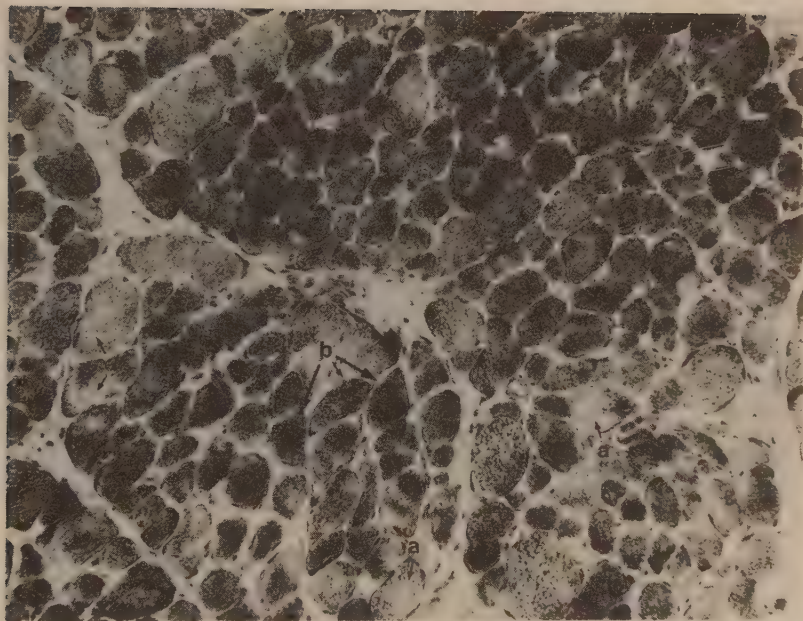


Abb. 3:

Unterschiedlicher Ausfall der SDH - Reaktion in den Muskelfasern des M. semitendinosus (tiefe Muskellage) nach 6 Wochen andauernder Denervation:

Aktivitätsverlust (a)

Aktivitätszunahme (b), sowie fleckige und zentrale Kondensation.

100 - fache Vergrößerung

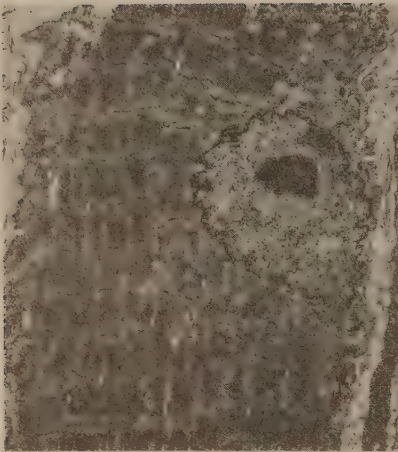


Abb. 4:
atrophierte Muskelfaser
12 Wochen nach Denervation
(M.semitendinosus, ober-
flächliche Muskellage) mit
unterschiedlich breiten
Sarkomeren bei gleich-
mäßiger Myofibrillen-
dichte und beginnender
Erweiterung der inter-
myofibrillären Räume.
2750 - fache Vergrößerung

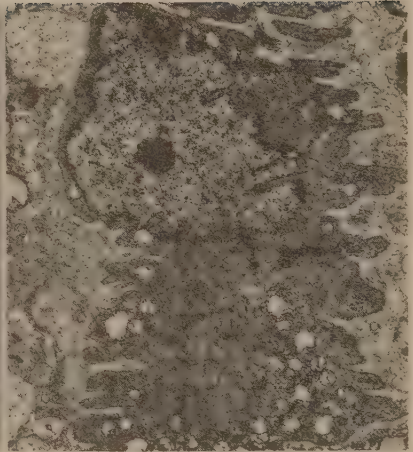


Abb. 5:
hochgradig atrophierte Mus-
kelfaser nach 6 Wochen Dener-
vation (M.semitendinosus,
oberflächliche Muskellage) mit
numerischer Atrophie der Myo-
fibrillen und Auflösung der
Sarkomere; Erweiterung von
subsarkolemmalen Tubuli und
Mitochondrien, Invaginationen
der Zell- und Kernmembran,
Lipofuszin Körper.
2750 - fache Vergrößerung

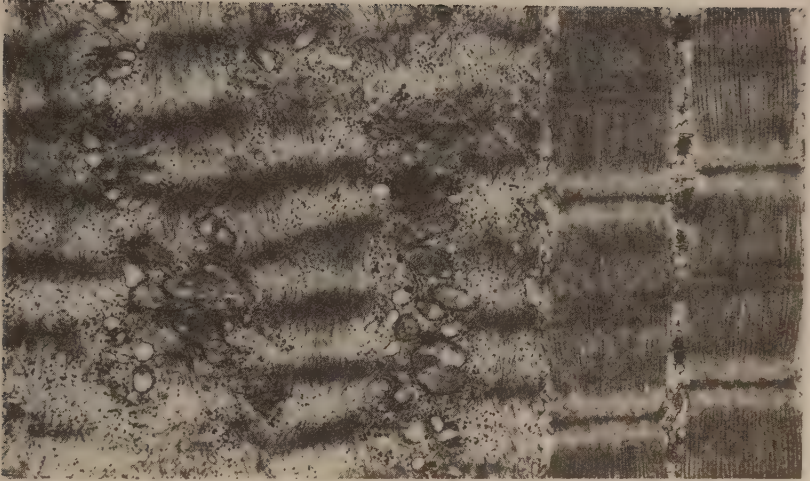


Abb. 6:

Linke Bildseite: atrophierte Muskelfaser nach 12 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, tiefe Muskellage) mit weitgehender Myofibrillenatrophie und Hyperkontraktionen in die Z - Streifen, sowie Vakuolisierung von Mitochondrien und Tubuli; Glykogengranula. Rechte Bildseite: Normale Muskelfaserstruktur.

10700 - fache Vergrößerung

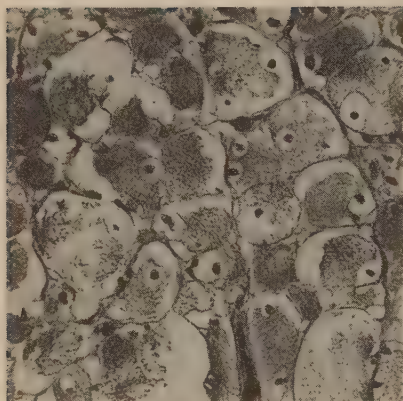


Abb. 7:

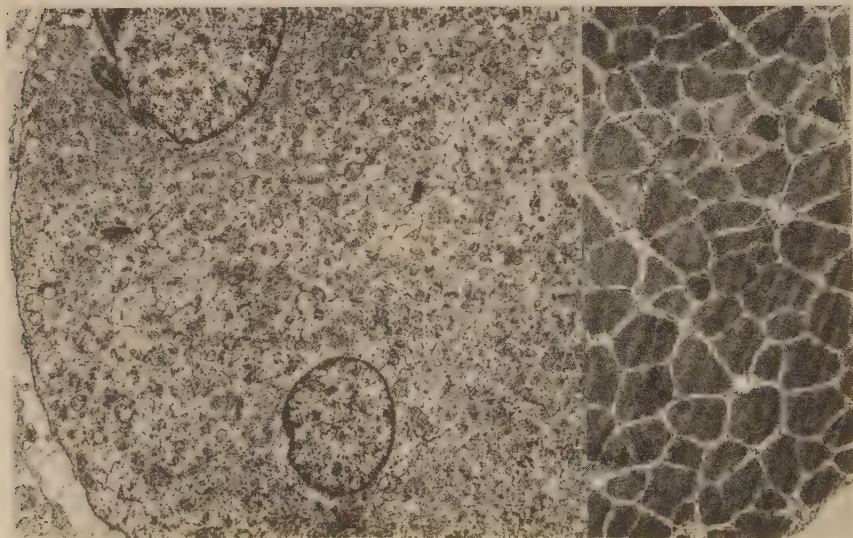
Querschnitt atrophierter Muskelfasern nach 12 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage) mit Auflockerung und Auflösung der COHN-HEIM'schen Felderung und Erweiterung des perinukleären Raumes.

Hämatoxylin - Eosin
250 - fache Vergrößerung

Abb. 8:

Linke Bildseite: Querschnitt einer atrophierten Muskelfaser mit Auflösung der COHNHEIM'schen Felderung nach 12 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage). Rechte Bildseite: Regelmäßige COHNHEIM'sche Felderung in einer normalen Muskelfaser.

2750 - fache Vergrößerung



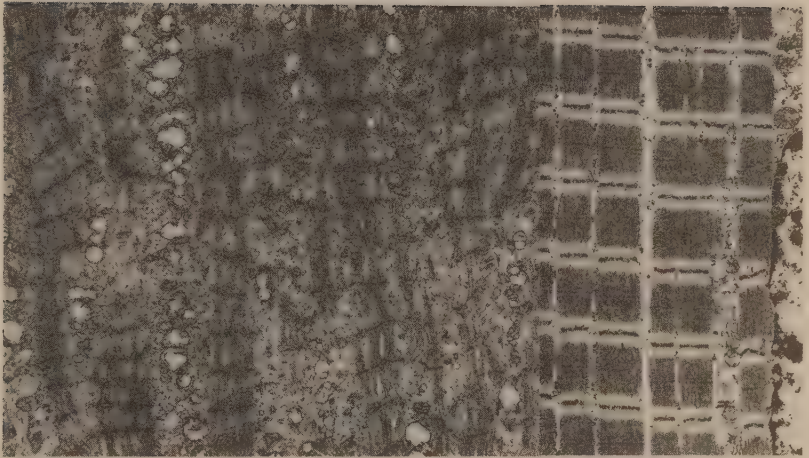


Abb. 9:

Längsschnitt einer atrophierten Muskelfaser 6 Wochen nach Denervation (M.semitendinosus, tiefe Muskellage) mit verkürzten Sarkomeren, lückenhafter Stellung zahlenmäßig reduzierter Myofibrillen mit sanduhrförmiger Einschnürung zwischen den Z - Streifen; Vakuolisierung von Mitochondrien und Tubuli im erweiterten intermyofibrillären Raum. Rechte Bildseite: Regelmäßige Anordnung und dichte Lagerung der Myofibrillen.

2750 - fache Vergrößerung



Abb. 10:

Längsschnitt atrophierter Muskelfasern 3 Wochen nach Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage) mit transversal zur Faserachse orientierten hyalinen Streifen.

Toluidinblau - Färbung

250 - fache Vergrößerung

Abb. 11:

Atrophierte Muskelfasern im Längsschnitt 3 Wochen nach Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage) mit Hyperkontraktionsbändern und Atrophie der Myofibrillen (a) und mit zwei sich auflösenden Hyperkontraktionsbändern, überdehnten Myofibrillen und vakuolisierten Tubuli (b).

a) 1780 - fache Vergrößerung



b) 2750 - fache Vergrößerung



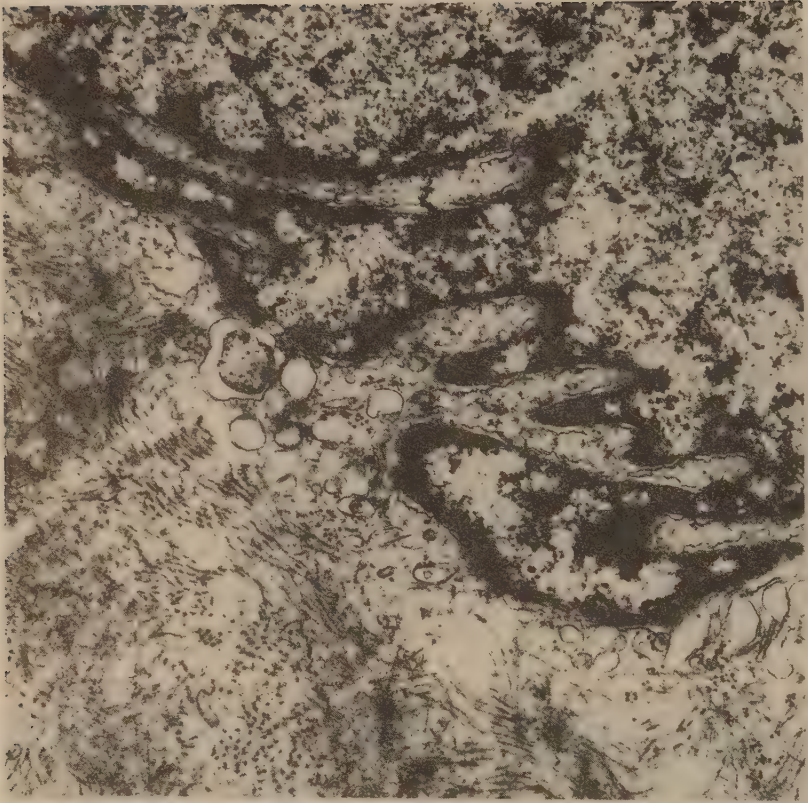


Abb. 12:

Atrophierte Muskelfaser im Längsschnitt nach 6 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage): Zellkern mit Einbuchtungen und Fortsätzen der Kernmembran, Lysosomen und Tubuli im perinukleären Raum; unregelmäßig gelagerte Myofilamente.

10700 - fache Vergrößerung

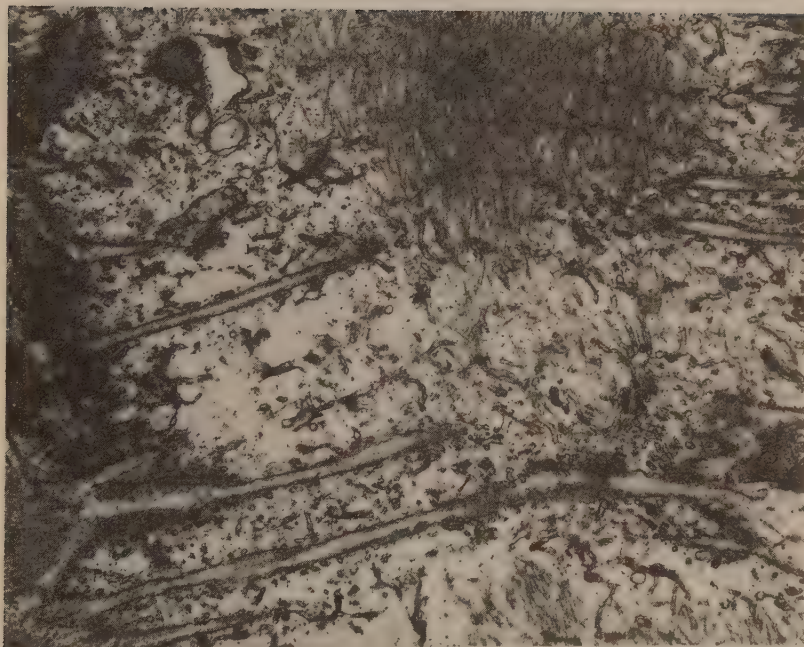


Abb. 13:

Atrophierte Muskelfaser im Längsschnitt nach 3 Wochen Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage): Septierung der Muskelfaser durch spaltförmige Einbuchtungen des Sarkolemmns; subsarkolemmale Randzone mit Tubuli, Lysosomen und einzelnen Mitochondrien; atrophierte Myofilamentbündel im Faserzentrum.

5350 - fache Vergrößerung

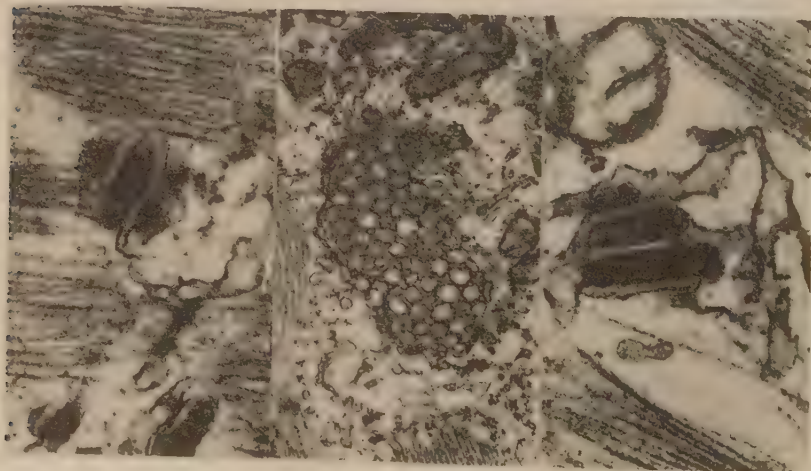
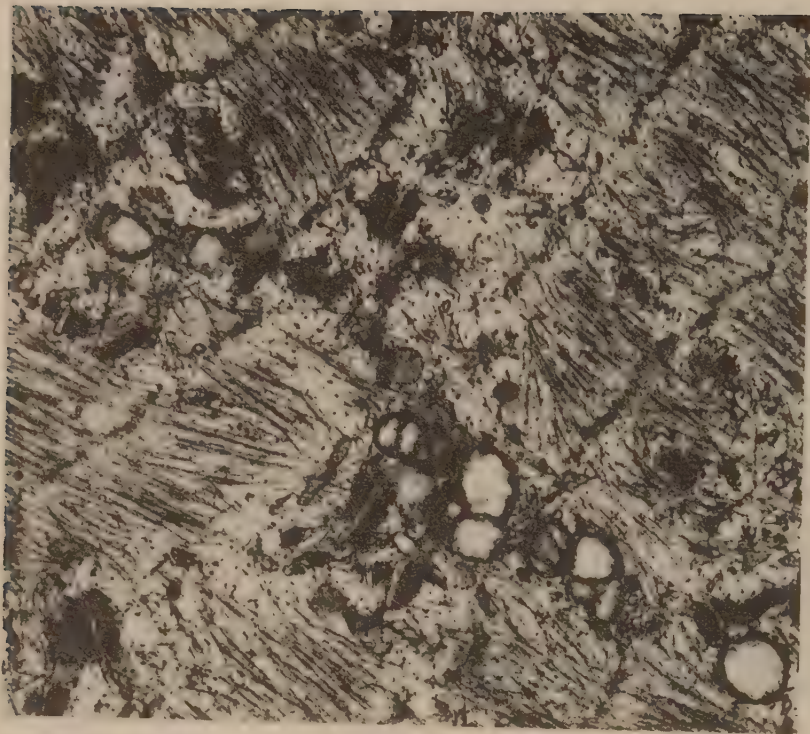


Abb. 14:

Längsschnitt einer atrophierten Muskelfaser nach 6 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage): zwischen Myofibrillen ungeordnet und dicht gelagerte Triaden des sarkotubulären Systems.

10700 - fache Vergrößerung

Abb. 15:

Längsschnitt atrophiierter Muskelfasern nach 3 Wochen Denervation (M.semitendinosus, tiefe Muskellage): Pentade (links) und Septade (rechts) des sarkotubulären Systems; honigwabenartige Struktur des transversalen Tubulussystems (Mitte).

21600 - fache Vergrößerung

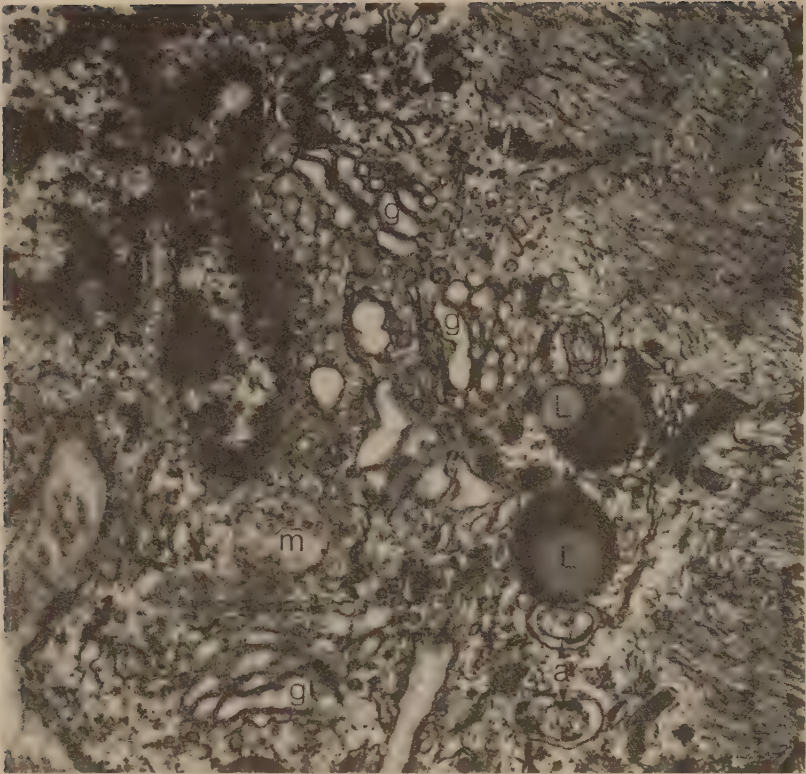


Abb. 16:

Längsschnitt einer atrophierten Muskelfaser nach 12 Wochen andauernder Denervation (M.semitendinosus, oberflächliche Muskellage): perinukleärer Hof mit prominenten Golgikomplexen (g), Autolysosomen (a), multivesikulären Körperchen (m) und Lipofuszin Körper (L).

10700 - fache Vergrößerung

H. LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMS, R.D. (1975): Diseases in muscle. A study of pathology.
3. Auflage; Harper & Row, Hagerstown, Maryland
- ALDER, A.B., CRAWFORD, G.N.C., EDWARDS, R.G. (1959): The effect
of denervation on the longitudinal growth of a
voluntary muscle.
Proc. Roy. Soc. B. 151, 551-562
- ALLBROOK, D.B., HAU, M.F., HELLMUTH, A.E. (1971): Population of
muscle satellite cells in relation to age and
mitotic activity.
Pathology 3, 233-243
- ALTSCHUL, R. (1948): On nuclear proliferation and nuclear size.
Anat. Rec. 100, 517-534
- ARMBRUSTMACHER, V.W. (1978): Skeletal muscle in denervation.
Path. Annual (New York) 13 PT 2, 1-33
- ARMBRUSTMACHER, V.W. (1983): Skeletal muscle.
In: Principles and practice of surgical pathology
(ed. Steven G. Silverberg), John Wiley & Sons,
445-476
- ASHMORE, C.R., DOERR, L. (1971): Comparative aspects of muscle
fiber types in different species.
Exp. Neurol. 31, 404-418
- ASHMORE, C.R., TOMPKINS, G., DOERR, L. (1972): Postnatal develop-
ment of muscle fiber types in domestic animals.
J. Anim. Sci. 34, 37-41
- ASHMORE, C.R., ADDIS, P.B., DOERR, L. (1973): Development of
muscle fibers in the fetal pig.
J. Anim. Sci. 36, 1088-1093
- ASKANAS, V., SHAFIQ, S.A. (1972): Histochemistry of cultured
aneural chick muscle. Morphological maturation
without differentiation of fiber types.
Exp. Neurol. 37, 218-230

- AXELSSON, J., THESLEFF, S. (1959): A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle.
J. Physiol. (Lond) 149, 178-193
- BADER, R. (1981): Enzymhistochemische, histometrische, histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Skelettmuskulatur gesunder, ausgemästeter Schweine der Deutschen Landrasse in unterschiedlichen Haltungssystemen.
Diss. vet. med. Freie Universität Berlin
- BAJUSZ, E. (1964): 'Red' skeletal muscle fibers: Relative independence of neural control.
Science 145, 938-939
- BARANY, M. (1967): ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening.
J. Gen. Physiol. 50, 197-218
- BARANY, M., CLOSE, R. I. (1971): The transformation of myosin in cross - innervated rat muscles.
J. Physiol. (Lond) 213, 455-474
- BARANY, M., BARANY, K., RECKARD, T., VOLPE, A. (1965): Myosin of fast and slow muscles of the rabbit.
Arch. Biochem. Biophys. 109, 185-191
- BARNARD, R. J., EDGERTON, V. R., PETER, J. B. (1970): Effect of exercise on skeletal muscle. I. Biochemical and histochemical properties.
J. Appl. Physiol. 28, 762-766
- BARNARD, R. J., EDGERTON, V. R., FURUKAWA, T., PETER, J. B. (1971): Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white and intermediate fibers.
Am. J. Physiol. 220, 410-414
- BEERMANN, D. H., CASSENS, R. G. (1977): Terminal innervation ratios and fiber type grouping in normal porcine skeletal muscle.
Anat. Embryol. 150, 123-127

- BEERMANN, D.H., CASSENS, R.G., COUCH, C.C., NAGLE, F.J. (1977):
The effects of experimental denervation and re-
innervation on skeletal muscle fiber type and
intramuscular innervation.
J.Neurol.Sci. 31, 207-221
- BEERMANN, D.H., CASSENS, R.G., HAUSMANN, G.J. (1978): A second
look at fiber type differentiation in porcine
skeletal muscle.
J.Anim.Sci. 46, 125-131
- BERGMANN, V. (1976): Elektronenmikroskopische Pathologie
der Skelettmuskulatur des Schweines.
Diss.vet.med., Humboldt-Universität Berlin
- BOWDEN, R.M., GUTMANN, E. (1944): Denervation and Reinnervation
of human voluntary muscle.
Brain 67, 273-313
- BROOKE, M.H., KAISER, K.K. (1970): Muscle fiber types: How
many and what kind.
Arch.Neurol. 23, 369-379
- BUCHTHAL, F., SCHMALBRUCH, H. (1980): Motor unit of mammalian
muscle.
Physiol.Rev. 60, 90-142
- BULLER, A.J., LEWIS, D.M. (1965): Further observations on the
differentiation of skeletal muscles in the kitten
hind limb.
J.Physiol. (Lond) 176, 355-370
- BULLER, A.J., ECCLES, J.C., ECCLES, R.M. (1960a): Differentiation
of fast and slow muscles in the cat hind limb.
J.Physiol. (Lond) 150, 399-416
- BULLER, A.J., ECCLES, J.C., ECCLES, R.M. (1960b): Interactions
between motoneurons and muscles in respect of the
characteristic speeds of their responses.
J.Physiol. (Lond) 150, 417-439

- BULLER, A.J., MOMMAERTS, W.F.H.M., SERAYDARIAN, K. (1969):
Enzymic properties of myosin in fast and slow
twitch muscles of the cat following cross -
innervation.
J. Physiol. (Lond) 205, 581-597
- BULLER, A.J., MOMMAERTS, W.F.H.M., SERAYDARIAN, K. (1971):
Neural control of myofibrillar ATPase activity in
rat skeletal muscle.
Nature New Biol. 233, 31-32
- CACCIA, M.R., MEOLA, G., BRIGNOLI, G., ANDRENSI, L., SCARLATO, G.
(1978): Physiological and histochemical changes of
the extensor digitorum longus and soleus muscle
after lateral cordotomy in the albino rat.
Exp. Neurol. 62, 647-657
- CAMPION, D.R., RICHARDSON, R.L., KRAELING, R.R., REAGAN, J.O. (1978):
Regulation of skeletal muscle development by the
central nervous system in the fetal pig.
Growth 42, 189-204
- CANAL, N., FRATTOLA, A. (1968): Effect of exercise and denervation
on glycogen synthetase of skeletal muscle.
Med. Exp. (Basel) 18, 313-320
- CARLSON, B.M. (1973): The regeneration of skeletal muscle -
a review.
Am. J. Anat. 137, 119-150
- CASSENS, R.G., COOPER, C.C., BRISKEY, E.J. (1969): The occurrence
and histochemical characterization of giant fibers
in the muscle of growing and adult animals.
Acta neuropath. 12, 300-304
- CHIAKULAS, J.J., PAULY, J.E. (1965): A study of postnatal growth
of skeletal muscle in the rat.
Anat. Rec. 152, 55-61

- CHOR, H., DOLKART, R.E., DAVENPORT, H.A. (1937): Chemical and histological changes in denervated skeletal muscle of monkey and cat.
Am.J.Physiol. 118, 580-587
- CLOSE, R. (1964): Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of the rat during development.
J.Physiol. (Lond) 173, 74-95
- CLOSE, R. (1967): Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat.
J.Physiol. (Lond) 193, 45-55
- CLOSE, R. (1969): Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of the rat after nerve cross - union.
J.Physiol. (Lond) 204, 331-346
- COERS, C., TELERMAN-TOPPET, N., GÉRARD, J.-M. (1973): Terminal innervation ratio in neuromuscular disease.
I. Methods and controls.
Arch.Neurol. 29, 210-214
- COHNHEIM, J. (1865): Über den feineren Bau der quergestreiften Muskelfaser.
Virchows Arch.Path.Anat. 34, 606-622
- COOPER, C.C., CASSENS, R.G., KASTENSCHMIDT, L.L., BRISKEY, E.J. (1970): Histochemical characterization of muscle differentiation.
Develop.Biol. 23, 169-184
- COOPER, C.C., CASSENS, R.G., KASTENSCHMIDT, L.L., BRISKEY, E.J. (1971): Activity of some enzymes in developing muscle of the pig.
Pediatric Research 5, 281-286
- COSMOS, E., BUTLER, J., SCOTT, R. (1965): Phosphorylase activity in differentiating muscle fibers of the domestic fowl.
J.Histochem.Cytochem. 13, 719-720

- DE COSTER, W., DE REUCK, J., VAN DER EECKEN, M. (1976): The target phenomenon in human muscle. A comparative light microscopic, histochemical and electron microscopic study.
Acta neuropath. 34, 329-338
- CULLEN, M.J., PLUSKAL, M.G. (1977): Early changes in the ultra-structure of denervated rat skeletal muscle.
Exp. Neurol. 56, 115-131
- CULLEN, M.J., HARRIS, J.B., MARSCHALL, M.W., WARD, M.R. (1975): An electrophysiological and morphological study of normal and denervated chicken latissimus dorsi muscles.
J. Physiol. (Lond) 245, 371-385
- DAVID, H. (1967): Elektronenmikroskopische Organpathologie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin
- DAVIES, A.S. (1972): Postnatal changes in the histochemical fibre types of porcine skeletal muscle.
J. Anat. 113, 213-240
- DRAHOTA, Z., GUTMANN, E. (1963): Long term regulatory influence of the nervous system on some metabolic differences in muscles of different function.
Physiol. Bohemoslov. 12, 339-348
- DUBOWITZ, V. (1965): Enzyme histochemistry of skeletal muscle. II. Developing human muscle.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28, 519-524
- DUBOWITZ, V. (1966): Enzyme histochemistry of skeletal muscle. III. Neurogenic muscular atrophies.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29, 23-28
- DUBOWITZ, V. (1967a): Cross-innervated mammalian skeletal muscle: Histochemical, physiological and biochemical observations.
J. Physiol. (Lond) 193, 481-496

- DUBOWITZ,V. (1967b): Change in enzyme pattern after cross-innervation of fast and slow skeletal muscle.
Nature 214, 840-841
- DUBOWITZ,V. (1967c): Pathology of experimentally re-innervated skeletal muscle.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 30, 99-110
- DUBOWITZ,V. (1968): Developing and diseased muscle. A histochemical study.
Spastic Int.Med.Publ. in Ass. with Heinemann Books Ltd.
- DUBOWITZ,V.,PEARSE,A.G.E. (1960): A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle.
Histochemie 2, 105-117
- DUBOWITZ,V.,BROOKE,M.H. (1973): Muscle biopsy: A modern approach. Vol. II in the series: Major problems in neurology.
Saunders, London, Philadelphia, Toronto
- ECCLES,J.C.,ECCLES,R.M.,KOZAK,W. (1962): Further investigations on the influence of motoneurons on the speed of muscle contraction.
J.Physiol. (Lond) 163, 324-339
- EDGERTON,V.R.,GERCHMANN,L.-R.,CARROW,R. (1969): Histochemical changes in rat skeletal muscle after exercise.
Exp.Neurol. 24, 110-123
- EDSTRÖM,L. (1970a): Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and parkinsonism.
J.Neurol.Sci. 11, 537-550
- EDSTRÖM,L. (1970b): Selective atrophy of red muscle fibres in the quadriceps in long-standing knee-joint dysfunction: Injuries to the anterior cruciate ligament.
J.Neurol.Sci. 11, 551-558

- EDSTRÖM, L., KUGELBERG, E. (1968): Histochemical composition, distribution of fibres and fatiguability of single motor units.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 31, 424-433
- ENGEL, A.G., STONNINGTON, H.H. (1974): Morphological effects of denervation of muscle. A quantitative ultra-structural study.
Ann.NY.Acad.Sci. 228, 68-88
- ENGEL, W.K. (1961): Muscle target fibers a newly recognised sign of denervation.
Nature 191, 389
- ENGEL, W.K. (1962): The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease.
Neurol. 12, 778-784
- ENGEL, W.K. (1970): Selective and non-selective susceptibility of muscle fiber types.
Arch.Neurol. 22, 97-117
- ENGEL, W.K., KARPATI, G. (1968): Impaired skeletal muscle maturation following neonatal neurectomy.
Develop.Biol. 17, 713-723
- ENGEL, W.K., BROOKE, M.H., NELSON, P.G. (1966): Histochemical studies of denervated or tenotomized cat muscle: illustrating difficulties in relating experimental animal conditions to human neuromuscular diseases.
Ann.NY.Acad.Sci. 138, 160-185
- FAMBROUGH, D.M., RASH, J. (1971): Development of acetylcholine sensitivity during myogenesis.
Develop.Biol. 26, 55-68
- FAWCETT, D.W. (1966): The cell. Its organelles and inclusions. An atlas of fine structure.
Saunders, Philadelphia, London

- FENICHEL, G.M. (1963): The B - fiber of human foetal skeletal muscle. A study of fiber diameter size.
Neurol. 13, 219-226
- FIDZIANSKA, A., STRUGALSKA, H., BADURSKA, B. (1974): Histochemical and ultrastructural studies of the rat muscles after denervation.
Folia Histochem. Cytochem. 12, 321-328
- FISCHMAN, D.A., ZAK, R. (1971): Assembly of myofibrils in the absence of protein synthesis.
J. Gen. Physiol. 57, 254 (abstract)
- FORSSMANN, W.G., HEYM, C. (1975): Grundriß der Neuroanatomie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- FRANK, E., FISCHBACH, G.D. (1979): Early events in neuromuscular junction formation in vitro.
J. Cell Biol. 83, 143-158
- FRANZINI-ARMSTRONG, C., PORTER, K.R. (1964): Sarcolemmal invaginations constituting the t-system in fish muscle fibers.
J. Cell Biol. 22, 675-696
- GAUTHIER, G.F., DUNN, R.A. (1973): Ultrastructural and cytochemical features of mammalian skeletal muscle fibres following denervation.
J. Cell Sci. 12, 525-547
- GERMINO, N.I., D'ALBORA, H., WAHRMANN, J.P. (1965): Succinic dehydrogenase in the development of the skeletal muscles of chicks.
Acta Anat. 62, 434-444
- GOLISCH, G., PETTE, D., PICHELMAIER, H. (1970): Metabolic differentiation of rabbit skeletal muscle as induced by specific innervation.
Eur. J. Biochem. 16, 110-116

- GORI, Z. (1972): Proliferations of the sarcoplasmic reticulum and the t- system in denervated muscle fibers.
Virchows Arch. Abt. B 11, 147-160
- GUBA, F., MESZAROS, M. G., TAKACS, Ö. (1977): Degradation of myones as a consequence of disuse and denervation.
Acta Biol. Med. Ger. 36, 1605-1619
- GUTH, L. (1968): 'Trophic' influences of nerve on muscle.
Physiol. Rev. 48, 645-688
- GUTH, L., WATSON, P. K. (1967): The influence of innervation on the soluble proteins of slow and fast muscles of the rat.
Exp. Neurol. 17, 107-117
- GUTH, L., ALBUQUERQUE, E. X. (1978): The neurotrophic regulation of resting membrane potential and extrajunctional acetylcholine sensitivity in mammalian skeletal muscle.
Physiol. Bohemoslov. 27, 401-414
- GUTH, L., WATSON, P. K., BROWN, W. C. (1968): Effects of cross-reinnervation on some chemical properties of red and white muscles of rat and cat.
Exp. Neurol. 20, 52-69
- GUTH, L., SAMAHA, F. J., ALBERS, R. W. (1970): The neural regulation of some phenotypic differences between the fiber types of mammalian skeletal muscle.
Exp. Neurol. 26, 126-135
- GUTH, L., DEMPSEY, P. J., COOPER, T. (1971): Maintenance of neurotrophically regulated proteins in denervated skeletal and cardiac muscle.
Exp. Neurol. 32, 478-488
- GUTMANN, E. (1948): Effect of delay of innervation on recovery of muscle after nerve lesions.
J. Neurophysiol. 11, 279-294

- GUTMANN,E. (1976): Neurotrophic relations.
Annual Rev.Physiol. 38, 177-217
- GUTMANN,E.,ZELENA,J. (1962): Morphological changes in
denervated muscle. In: The denervated muscle
(ed. E. Gutmann). Prague, Publishing House
of Czechoslovakian Academy of Science
- GUTMANN,E.,HANIKOVA,M.,HAJEK,I.,KEICPERA,M,SYROVY,I.
(1966): The postdenervation hypertrophy of the
diaphragm.
Physiol. Bohemoslov. 15, 508-524
- GUTMANN,E.,MELICHNA,J.,SYROVY,I. (1972): Contraction pro-
perties and ATPase activity in fast and slow
muscle of the rat during denervation.
Exp.Neurol. 36, 488-497
- HANZLIKOVA,V.,SCHIAFFINO,S. (1973): Studies on the effect
of denervation in developing muscle. 3. Diversi-
fication of myofibrillar structure and origin
of the heterogeneity of muscle fiber types.
Z.Zellforsch.Mikrosk.Anat. 147, 75-85
- HANZLIKOVA,V.,MACKOVA,E.V.,HNIK,P. (1975): Satellite cells
of the rat soleus muscle in the process of com-
pensatory hypertrophy combined with denervation.
Cell Tiss.Res. 160, 411-421
- HARRIS,A.J.,HEINEMANN,S.,SCHUBERT,D.,TARAKIS,H. (1971):
Trophic interactions between cloned tissue
culture lines of nerve and muscle.
Nature 231, 296-301
- HARTZELL,H.C.,FAMBROUGH,D.M. (1973): Acetylcholine re-
ceptor production and incorporation into mem-
branes of developing muscle.
Develop.Biol. 30, 153-165

- HEGARTY, P.V.J., GUNDLACH, L.C., ALLEN, C.E. (1973): Comparative growth of porcine skeletal muscles using an indirect prediction of muscle fiber number. Growth 37, 333-344
- VAN DER HENDE, C., MUYLLE, E., OYAERT, W., DE ROOSE, P. (1972): Changes in muscle characteristics in growing pigs. Histochemical and electrone microscopic study. Zbl.Vet.Med. 19 a, 102-110
- HERBISON, G.J., JAWEED, M.M., DITUNNO, J.F. (1979): Muscle atrophy in rats following denervation, casting, inflammation and tenotomy. Arch.Phys.Med.Rehabil. 60, 401-404
- HESS, A., ROSNER, S. (1970): The satellite cell bud and myoblast in denervated mammalian muscle fibres. Am.J.Anat. 129, 21-40
- HIKIDA, R.S., BOCK, W.J. (1972): Effect of denervation on pigeon slow skeletal muscle. Z.Zellforsch. 128, 1-18
- HINES, H.M., KNOWLTON, G.C. (1933): Changes in the skeletal muscle of the rat following denervation. Am.J.Physiol. 104, 379-391
- HNIK, P. (1962): Rate of denervation muscle atrophy. In: The denervated muscle (ed. E. Gutmann). Prague, Publishing House of Czechoslovakian Academy of Science
- HNIK, P., MACKOVA, E.V., SYROVY, I., HOLAS, M., KRISHNA-REDDY, V. (1974): Contractile properties of muscle undergoing 'compensatory' hypertrophy and its increased susceptibility to denervation and reflex atrophy. Pflügers Arch. 349, 171-181

- HOGAN, E.L., DAWSON, D.M., ROMANUL, F.C.A. (1965): Enzymatic changes in denervated muscle. II. Biochemical studies.
Arch. Neurol. 13, 274-282
- HOGENHUIS, L.A.H., ENGEL, W.K. (1965): Histochemistry and cytochemistry of experimentally denervated guinea pig muscle. I. Histochemistry.
Acta Anat. 60, 39-65
- HUMOLLER, F.L., GRISWOLD, B., MCINTYRE, A.R. (1950): Comparative chemical studies in skeletal muscles following neurotomy and tenotomy.
Am. J. Physiol. 161, 406-412
- HUMOLLER, F.L., GRISWOLD, B., MCINTYRE, A.R. (1951): Effect of neurotomy on succinic dehydrogenase activity of muscle.
Am. J. Physiol. 164, 742-747
- HUMOLLER, F.L., HATCH, D., MCINTYRE, A.R. (1952): Cytochrome oxidase activity in muscle following neurotomy.
Am. J. Physiol. 170, 371-374
- HUXLEY, H.E. (1964): Evidence for continuity between the central elements of the triads and extracellular space in frog satorius muscle.
Nature 202, 1067-1071
- ISHIKAWA, H., BISCHOFF, R., HOLTZER, H. (1968): Mitosis and intermediate - sized filaments in developing skeletal muscle.
J. Cell Biol. 38, 538-555
- JAKUBIEC-PUKA, A., LASKOWSKA-BOZEK, H. (1974): Morphological changes of fast and slow skeletal rat muscle following denervation.
Folia Histochem. Cytochem. 12, 301-314

- JAWEED, M.M., HERBISON, G.J., DITUNNO, J.F. (1975): Denervation and reinnervation of fast and slow muscles. A histochemical study in rats.
J.Histochem.Cytochem. 23, 808-827
- JEAN, H., GUTH, L., ALBERS, W. (1973): Neural regulation of the structure of myosin.
Exp.Neurol. 38, 458-471
- JERUSALEM, F. (1979): Muskelerkrankungen. Klinik-Therapie-Pathologie.
Thieme Verlag Stuttgart
- JIRMANOVA, I., ZELENÁ, J. (1970): Effect of denervation and tenotomy on slow and fast muscles of the chicken.
Z.Zellforsch.Mikrosk.Anat. 106, 333-347
- KARPATI, G., ENGEL, W.K. (1967a): Transformation of the histochemical profile of skeletal muscle by 'foreign' innervation.
Nature 215, 1509-1510
- KARPATI, G., ENGEL, W.K. (1967b): Neuronal trophic function: a new aspect demonstrated histochemically in developing soleus muscle.
Arch.Neurol. 17, 542-545
- KARPATI, G., ENGEL, W.K. (1968a): Correlative histochemical study of skeletal muscle after suprasegmental denervation, peripheral nerve section, and skeletal fixation.
Neurol. 18, 681-692
- KARPATI, G., ENGEL, W.K. (1968b): Histochemical investigation of fiber type ratios with the myofibrillar ATPase reaction in normal and denervated skeletal muscles of guinea pig.
Am.J.Anat. 122, 145-156

- KOHN, R.R. (1964): Mechanism of protein loss in denervation muscle atrophy.
Am.J.Path. 45, 435-447
- KOLB, E. (1977): Zur Entwicklung, zum Mechanismus und zur Beeinflussung der Eiweißsynthese im Skelettmuskel beim Schwein.
Mh.Vet.Med. 32, 109-114
- KONIGSBERG, U.R., LIPTON, B.H., KONIGSBERG, I.R. (1975): The regeneration response of single mature muscle fibers isolated in vitro.
Develop.Biol. 45, 260-275
- KOVARSKY, J., SCHOCHET, S.S., McCORMICK, W.T. (1973): The significance of target fibers; a clinico-pathologic review of 100 patients with neurogenic atrophy.
Am.J.Clin.Path. 59, 790-797
- KRSTIC, R.V. (1978): Die Gewebe des Menschen und der Säugtiere.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- LANGLEY, J.N., KATO, T. (1915): The rate of loss of weight in skeletal muscle after nerve section, with some observation on the effect of stimulation and other treatment.
J.Physiol. (Lond) 49, 432-440
- LEE, J.C. (1965): Electron microscope observations on myogenic free cells of denervated skeletal muscle.
Exp.Neurol. 12, 123-135
- LEE, J.C., ALTSCHUL, R. (1963): Electron microscopy of the nuclei of denervated skeletal muscle.
Z.Zellforsch.Mikrosk.Anat. 61, 168-182

- LEONHARD, S.L. (1957): Comparison of atrophy and glycogen storage in some muscles after castration and denervation.
Proc.Soc.Exp.Biol. 94, 458-460
- LØMO, T., ROSENTHAL, J. (1972): Control of ACh sensitivity by muscle activity in the rat.
J.Physiol. (Lond) 221, 493-513
- MALHOTRA, S.K., TIPNIS, U. (1978): Alterations in the structure of sarcolemma in a denervated skeletal muscle.
Proc.Roy.Soc.Biol. 203, 59-68
- MANOLOV, S., OVTSCHAROFF, W. (1973): Ultrastructural changes in the nuclei of denervated muscles in the rat.
Z.Mikrosk.Anat.Forsch. 87, 815-828
- MANOLOV, S., OVTSCHAROFF, W. (1974): Ultrastructural changes in the muscle cells of denervated muscles of rat.
Z.Mikrosk.Anat.Forsch. 88, 726-744
- MAURO, A. (1961): Satellite cell of skeletal muscle fibers.
J.Biophys.Biochem.Cytol. 9, 493-495
- McGEACHIE, J., ALLBROOK, D. (1978): Cell proliferation in skeletal muscle following denervation or tenotomy. A series of autoradiographic studies.
Cell Tiss.Res. 193, 259-267
- McPHERSSON, A., TOKUNAGA, J. (1967): The effect of cross-innervation on the myoglobin concentration of tonic and phasic muscles.
J.Physiol. (Lond) 188, 121-129
- MILEDI, R. (1960): The acetylcholine sensitivity of frog muscle fibres after complete or partial denervation.
J.Physiol. (Lond) 151, 1-23
- MILEDI, R. (1963): Formation of extra nerve - muscle junctions in innervated muscle.
Nature 199, 1191-1192

- MILEDI, R., SLATER, C.R. (1969): Electron microscopic structure of denervated skeletal muscle.
Proc. Roy. Soc. B 174, 253-269
- MOODY, W.G., CASSENS, R.G. (1968): Histochemical differentiation of red and white muscle fibers.
J. Anim. Sci. 27, 961-968
- MORITA, M., SUGIMOTO, J., UEDA, T. (1969): A study on ATPase activity in denervated muscle.
Jap. J. Pharmacol. 19, 613-618
- MOSS, F.P., LEBLOND, C.P. (1971): Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats.
Anat. Rec. 170, 421-436
- MUIR, A.R. (1970): Normal and regenerating skeletal muscle fibres in Pietrain pigs.
J. Comp. Path. 80, 137-143
- MUSCATELLO, U., PATRIARCA, P.L. (1968): Denervation and disuse atrophy in pigeon breast muscle.
Am. J. Path. 52, 1169-1189
- MUSCATELLO, U., MARGRETH, A., ALOISI, A. (1965): On the differential response of sarcoplasm and myoplasm to denervation in frog muscle.
J. Cell Biol. 27, 1-24
- NACHMIAS, V.T., PADYKULA, H.A. (1958): A histochemical study of normal and denervated red and white muscles of the rat.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 47-59
- NYSTRÖM, B. (1968): Histochemistry of developing cat muscles.
Acta Neurol. Scandinavica 44, 405-439
- ONTELL, M. (1974): Muscle satellite cells: a validated technique for light microscopic identification and a quantitative study of changes in their population following denervation.
Anat. Rec. 178, 211-228

- PELLEGRINO, C., FRANZINI, C. (1963): An electron microscopic study of denervation atrophy in red and white muscles.
J. Cell Biol. 17, 327-349
- PETTE, D., SCHNEZ, U. (1977): Myosin light chain patterns of individual fast and slow - twitch fibres of rabbit muscles.
Histochemistry 54, 97-107
- PONGRATZ, D. (1976): Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur.
Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen Thieme Verlag, Stuttgart
- PREWITT, M.A., SALAFSKY, B. (1967): Effect of cross.- innervation on biochemical characteristics of skeletal muscles.
Am. J. Physiol. 213, 295-300
- DE REUCK, J., DE COSTER, W., VAN DER ECKEN, H. (1977): The target phenomenon in rat muscle following tenotomy and neurotomy. A comparative light microscopic and histochemical study.
Acta Neuropath. 37, 49-53
- RILEY, D.A., ALLIN, E.F. (1973): The effects of inactivity, programmed stimulation and denervation on the histochemistry of skeletal muscle fiber - types.
Exp. Neurol. 40, 391-413
- RINGEL, S.P., BENDER, A.N., ENGEL, W.K. (1976): Extrajunctional acetylcholine receptors. Alterations in human and experimental neuromuscular disease.
Arch. Neurol. 33, 751-758
- ROBBINS, N., KARPATI, G., ENGEL, W.K. (1969): Histochemical and contractile properties in the cross - innervated guinea pig soleus muscle.
Arch. Neurol. 20, 318-329

- ROBERTSON, J.D. (1959): The ultrastructure of cell membranes and their derivatives.
Biochem.Soc.Symp. 16, 3-43
- ROMANUL, F.C.A., HOGAN, E.L. (1965): Enzymatic changes in denervated muscle. I. Histochemical studies.
Arch.Neurol. 13, 263-273
- ROMANUL, F.C.A., VAN DER MEULEN, J.P. (1967): Slow and fast muscles after cross - innervation.
Arch.Neurol. 17, 387-402
- ROWE, R.W.D., GOLDSPIK, G. (1969): Muscle fibre growth in five different muscles in both sexes of mice.
I. Normal mice.
J.Anat. 104, 519-530
- RUBINSTEIN, N.A., KELLY, A.M. (1978): Myogenic and neurogenic contributions to the development of fast and slow twitch muscles in rat.
Develop.Biol. 62, 473-485
- SAMAHA, F.J., GUTH, L., ALBERS, R.W. (1970): Differences between slow and fast muscle myosin.
J.Biol.Chem. 245, 219-224
- SCHIAFFINO, S., SETTEMBRINI, P. (1970): Studies on the effect of denervation in developing muscle.
I. Differentiation of the sarcotubular system.
Virchows Arch.Abt.B 4, 345-356
- SCHIAFFINO, S., HANZLIKOVÁ, V. (1972): Studies on the effect of denervation in developing muscle.
II. The lysosomal system.
J.Ultrastruct.Res. 39, 1-14
- SCHMITT, H.P. (1979): Quantitative analysis of the size distribution of target- and targetoid fibres employing the method of Daeves and Beckel for mixed distributions.
Acta Neuropathol. 45, 215-220

- SCHOTLAND, D.L. (1969): An electron microscopic study of target fibers, target - like fibers and related abnormalities in human muscle.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 28, 214-228
- SCHRODT, R.G., RANDOLPH, G., WALKER, S.M., SHEPPARD, M. (1966): Ultrastructure of membranes in denervation atrophy.
Am.J.Path. 49, 33-51
- SCHRÖDER, J.M. (1982): Pathologie der Muskulatur.
In: Doerr, Seifert, Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- SCHRÖDER, J.M., ADAMS, R.D. (1968): The ultrastructural morphology of the muscle fiber in myotonic dystrophy.
Acta Neuropathol. 10, 218-241
- SCHULTZ, E. (1978): Changes in the satellite cells of growing muscle following denervation.
Anat.Rec. 190, 299-311
- SHAFIQ, S.A., MILHORAT, A.T., GORYCKI, M.S. (1967): Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy.
Neurol. 17, 934-948
- SHAFIQ, S.A., ASIEDU, S.A., MILHORAT, A.T. (1972): Effect of neonatal neurectomy on differentiation of fiber types in rat skeletal muscle.
Exp.Neurol. 35, 529-540
- SHY, G.M., MAGEE, K.R. (1956): A new congenital non - progressive myopathy.
Brain 79, 610-621
- SMITH, B. (1965): Changes in the enzyme histochemistry of skeletal muscle during experimental denervation and reinnervation.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 28, 99-103

- SOLA, O.M., CHRISTENSEN, D.L., MARTIN, A.W. (1973): Hypertrophy and hyperplasia of adult chicken anterior latissimus dorsi muscles following stretch with and without denervation.
Exp.Neurol. 41, 76-100
- SRETER, F.A. (1970): Effect of denervation on fragmented sarcoplasmic reticulum of white and red muscle.
Exp.Neurol. 29, 52-64
- STEWART, D.M. (1955): Changes in the protein composition of muscles of the rat in hypertrophy and atrophy.
Biochem.J. 59, 553-558
- STEWART, D.M., SOLA, O.M., MARTIN, A.W. (1972): Hypertrophy as a response to denervation in skeletal muscle.
Z.Vergl.Physiol. 76, 146-167
- STONNINGTON, H.H., ENGEL, A.G. (1973): Normal and denervated muscle.
Neurol. 23, 714-725
- STROMER, M.H., HARTSHORNE, D.J., MUELLER, H., RICE, R.V. (1969): The effect of various protein fractions on Z- and M- line reconstitution.
J.Cell Biol. 40, 167-178
- SUNDERLAND, S., RAY, L.J. (1950): Denervation changes in mammalian striated muscle.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 13, 159-177
- SUZUKI, A., CASSENS, R.G. (1980a): A histochemical study of myofiber types of the growing pig.
J.Anim.Sci. 51, 1449-1461
- SUZUKI, A., CASSENS, R.G. (1980b): pH sensitivity of myosin adenosine triphosphatase and subtypes of myofibres in porcine muscle.
Histochem.J. 12, 687-693
- SWATLAND, H.J. (1973): Muscle growth in the fetal and neonatal pig.
J.Anim.Sci. 37, 536-545

- SWATLAND, H.J. (1975): Histochemical development of myofibres in neonatal piglets.
Res.Vet.Sci. 18, 253-257
- SWATLAND, H.J. (1977): Accumulation of myofiber nuclei in pigs with normal and arrested development.
J.Anim.Sci. 44, 759-764
- SWATLAND, H.J. (1978): Longitudinal growth and rate of new sarcomere formation in porcine muscle.
J.Anim.Sci. 46, 118-124
- SWATLAND, H.J., CASSENS, R.G. (1973): The prenatal development, histochemistry and innervation of porcine muscle.
J.Anim.Sci. 36, 343-354
- SYROVY, I., GUTMANN, E., MELICHNA, J. (1972): The effect of denervation on contraction and myosin properties of fast and slow rabbit and cat muscles.
Physiol.Bohemoslov. 21, 353-361
- SZENTKUTI, L., CASSENS, R.G. (1978): Die Verteilung der Fasertypen I, IIA und IIB im M. longissimus dorsi und M. semitendinosus von Schweinen verschiedenen Alters.
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 85, 23-27
- THURLEY, D.C. (1972): Increase in diameter of muscle fibers in the foetal pig.
Brit.Vet.J. 128, 355-358
- TIPNIS, U., MALHOTRA, S.K. (1976): Denervation of skeletal muscle: changes in the structure of non-synaptic sarcolemma.
Febs.Lett. 69, 141-143
- TODOROV, A., PETROV, J. (1969): Entwicklung und Veränderung der Skelettmuskelfaser (Differenzierung, Hyperplasie und physiologische Degeneration) beim Schwein nach der Geburt.
Anat.Anz. 125, 88-108

- TOMANEK, R.J. (1976): Ultrastructural differentiation of skeletal muscle fibers and their diversity.
J.Ultrastruct.Res. 55, 212-227
- TOMANEK, R.J., LUND, D.D. (1973): Degeneration of different types of skeletal muscle fibres. I. Denervation.
J.Anat. 116, 395-407
- TOWER, S.S. (1935): Atrophy and degeneration in skeletal muscle.
Am.J.Anat. 56, 1-43
- TOWER, S.S. (1939): The reaction of muscle to denervation.
Physiol.Rev. 19, 1-48
- VERMA, V. (1979): Some ultrastructural observations on the denervated skeletal muscle of frog.
Experientia 35, 1511-1512
- WARMOLTS, J.R., ENGEL, W.K. (1972): Open - biopsy electron-myography. I. Correlation of motor unit behavior with histochemical muscle fiber type in human limb muscle.
Arch.Neurol. 27, 513-517
- WECHSLER, W. (1966): Electron microscopic observations on various types of experimentally induced muscular atrophies.
Meth.Achievm.Exp.Path. 1, 411-438
- WECHSLER, W., HAGER, H. (1960): Elektronenmikroskopische Befunde im atrophischen quergestreiften Skelettmuskel der Ratte nach Nervendurchtrennung.
Naturwissenschaften 47, 185-186
- WECHSLER, W., HAGER, H. (1961): Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskelatrophie nach Nervendurchtrennung bei der weißen Ratte.
Beitr.Pathol.Anat.Allgem.Pathol. 125, 31-53

- WILLARD, W.A., GRAU, E.C. (1924): Some histological changes in striated skeletal muscle following nerve sectioning.
Anat.Rec. 27, 192 (abstract)
- WIRSEN, C., LARSSON, K.S. (1964): Histochemical differentiation of skeletal muscle in foetal and newborn mice.
J.Embryol.Exp.Morphol. 12, 759-767
- WOHLFART, G. (1937): Über das Vorkommen verschiedener Arten von Muskelfasern in der Skelettmuskulatur der Menschen und einiger Säugetiere.
Acta Psychiat.Suppl. 12, 7-119
- WOHLFART, G. (1942): Quantitative histologische Studien an der Skelettmuskulatur während der Entwicklung bei der Atrophie nach Nervendurchschneidung.
Z.Mikrosk.Anat.Forsch. 57, 480-497
- WUERKER, R.B., BODLEY, H.E. (1973): Changes in muscle morphology and histochemistry produced by denervation, 3,3'-iminodipropionitrile and epineural vinblastine.
Am.J.Anat. 136, 221-234
- WUERKER, R.B., MCPHEDRAN, A.M., HENNEMAN, E. (1965): Properties of motor units in a heterogenous pale muscle (M. gastrocnemius) of the cat.
J.Neurophysiol. 28, 85-99
- YELLIN, H. (1967): Neural regulation of enzymes in muscle fibers of red and white muscle.
Exp.Neurol. 19, 92-103
- YELLIN, H. (1974): Changes in fiber types of the hypertrophying denervated hemidiaphragm.
Exp.Neurol. 42, 412-428
- YELLIN, H., GUTH, L. (1970): The histochemical classification of muscle fibers.
Exp.Neurol. 26, 424-432

- ZAK,R.,GUTMANN,E. (1960): Lack of correlation between synthesis of nuclei acids and proteins in denervated muscle.
Nature 185, 766-767
- ZELENA,J. (1962): The effect of denervation on muscle development. In:
The denervated muscle (ed. E. Gutmann).
Prague, Publishing House of Czechoslovakian Academy of Science
- ZELENA,J.,HNIK,P. (1957): Muscle atrophy in young rats.
Physiol.Bohemoslov. 6, 193-199

Herrn Professor Dr. K. Dämmrich danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die gewährte Unterstützung und die vielen Anregungen zur Durchführung der Arbeit.

Gleichzeitig danke ich allen Mitarbeitern des Instituts für Veterinär-Pathologie für ihre kollegiale und freundliche Hilfsbereitschaft.

Insbesondere darf ich Frau P. BRACHLOW, Frau H. ILGMANN, Frau B. KLUSSMANN und Frau A. MAEDER für ihre wertvolle Mitarbeit danken.

Lebenslauf

Wolfgang Kaufmann

geb. am 21. September 1951 in Darmstadt

Vater: Gerhard Kaufmann

Mutter: Ines Kaufmann, geb. v. Lambrecht-Benda

Schulbildung:

Grundschule: 1958 - 1963

Gymnasium: 1963 - 1971

(Lichtenbergschule, Darmstadt)

Abitur: 14. Juni 1971

Bundeswehr: Juli 1971 bis Juni 1973

Studium: WS 1973/74 und SS 1974 Rechtswissenschaft an der
Freien Universität Berlin

WS 1974/75 Beginn des Studiums der Tiermedizin an
der Freien Universität Berlin

Tierärztliche Vorprüfung: 19. August 1976

Abschluß des Staatsexamens: 14. Dezember 1979

Seit 1. April 1980 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut
für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin

